Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec (Tresiba®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4A

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.11.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **7**
Abbildungsverzeichnis **31**
Abkürzungsverzeichnis **37**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **41**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 42
4.2 Methodik 58
4.2.1 Fragestellung 58
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 59
4.2.3 Informationsbeschaffung 60
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 60
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 61
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 62
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 63
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 64
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 65
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 65
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 66
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika der Studienpopulationen 66
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte 67
4.2.5.2.3 Statistische Methoden 82
4.2.5.3 Meta-Analysen 83
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 86
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 87
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 90
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 92
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 92
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 103
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 105
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 112
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 146
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 148
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 152
4.3.1.3.1.1 Anzahl der Todesfälle – RCT 152

4.3.1.3.1.2 Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität – RCT 163
4.3.1.3.1.3 Änderung des HbA_{1c}-Wertes – RCT 183
4.3.1.3.1.4 Gesundheitszustand mittels TRIM-D – RCT 205
4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – RCT 219
4.3.1.3.1.6 Hypoglykämien - RCT 237
4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT..... 380
4.3.1.3.1.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT 389
4.3.1.3.1.9 Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT..... 403
4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 417
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT..... 498
4.3.1.3.2.1 Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 500
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 505
4.3.1.3.2.3 Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 512
4.3.1.3.2.4 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 517
4.3.1.3.2.5 Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 525
4.3.1.3.2.6 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 530
4.3.1.3.2.7 Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 540
4.3.1.3.2.8 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 545
4.3.1.3.2.9 Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen..... 553
4.3.1.3.2.10 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen 558
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... 572
4.3.2 Weitere Unterlagen..... 578
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 578
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 578
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... 578
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 579
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 579
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 581

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 582
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 582
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 582
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 583
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 583
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 584
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 585
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 585
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 585
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 585
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 585
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 586
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 587
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 588
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 588
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 590
4.4.2.1 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ... 590
4.4.2.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 591
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 597
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 597
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 597
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 598
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 598
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 598
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 600
4.7 Referenzliste ... 600
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 610
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 614
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 617
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 619
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 713
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 769
Anhang 4-G : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ... 955
Anhang 4-G.1 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Allergische Reaktion ... 955
Anhang 4-G.2 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Reaktionen an der Injektionsstelle ... 956
Anhang 4-G.3 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Lipodystrophie ... 959

Anhang 4-G.4 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Peripheres Ödem 960
Anhang 4-G.5 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Neoplasien 961
Anhang 4-G.6 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Medikationsfehler 981
Anhang 4-G.7 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Diabetische Retinopathie 982
Anhang 4-G.8 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Periphere Neuropathie .. 983
Anhang 4-G.9 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Hyperglykämie..... 984
Anhang 4-H : Ergänzende Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen 985
Anhang 4-H.1 : Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA System Organ Class / Preferred Term 986
Anhang 4-H.1.1 : Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 986
Anhang 4-H.1.2 : Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 1012
Anhang 4-H.1.3 : Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 1047
Anhang 4-H.1.4 : Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 1062
Anhang 4-H.2 : Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad..... 1077
Anhang 4-H.2.1 : Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 1077
Anhang 4-H.2.2 : Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 1079
Anhang 4-H.2.3 : Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 1081
Anhang 4-H.2.4 : Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 1083
Anhang 4-H.3 : Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „mild“ 1085
Anhang 4-H.3.1 : Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 1085
Anhang 4-H.3.2 : Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 1106
Anhang 4-H.3.3 : Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 1134
Anhang 4-H.3.4 : Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 1146
Anhang 4-H.4 : Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „moderat“ 1158
Anhang 4-H.4.1 : Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 1158
Anhang 4-H.4.2 : Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 1172
Anhang 4-H.4.3 : Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 1190
Anhang 4-H.4.4 : Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 1198
Anhang 4-H.5 : Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „schwer“ 1206
Anhang 4-H.5.1 : Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)..... 1206

Anhang 4-H.5.2 : Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1212
Anhang 4-H.5.3 : Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 1220
Anhang 4-H.5.4 : Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1223
Anhang 4-I : Ergänzende Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ... 1228
Anhang 4-I.1 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA System Organ Class / Preferred Term ... 1229
Anhang 4-I.1.1 : Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1229
Anhang 4-I.1.2 : Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1235
Anhang 4-I.1.3 : Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 1243
Anhang 4-I.1.4 : Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1246
Anhang 4-I.2 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad ... 1250
Anhang 4-I.2.1 : Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1250
Anhang 4-I.2.2 : Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1250
Anhang 4-I.2.3 : Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 1250
Anhang 4-I.2.4 : Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1250
Anhang 4-I.3 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „mild“ ... 1251
Anhang 4-I.3.1 : Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1251
Anhang 4-I.3.2 : Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1253
Anhang 4-I.3.3 : Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 1256
Anhang 4-I.3.4 : Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1257
Anhang 4-I.4 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „moderat“ 1259
Anhang 4-I.4.1 : Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1259
Anhang 4-I.4.2 : Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1263
Anhang 4-I.4.3 : Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 1268
Anhang 4-I.4.4 : Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1270
Anhang 4-I.5 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „schwer“ . 1273
Anhang 4-I.5.1 : Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 1273

Anhang 4-I.5.2 : Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 1277
Anhang 4-I.5.3 : Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 1283
Anhang 4-I.5.4 : Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 1286

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und zugehörige Begründung .. 43
Tabelle 4-2: Einzelergebnisse nach Endpunkt pro Studie 48
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Meta-Analysen sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 52
Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und zugehörige Begründung .. 59
Tabelle 4-5: Definition der für eine Adjudizierung infrage kommenden Ereignisse 68
Tabelle 4-6: Erhebungszeiten der Blutzuckerselbstmessungen über alle im Anwendungsgebiet A und B für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 76
Tabelle 4-7: Übersicht zu untersuchten Subgruppenmerkmalen sowie Begründung für Trennpunkte 88
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3579 bzw. NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 121
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3579 bzw. NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 123
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 125
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 127
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 129
Tabelle 4-19: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie NN1250-3579 132
Tabelle 4-20: Verteilung der Patientenzahlen auf Haupt- (NN1250-3579) und Extensionsstudie (NN1250-3643) 136

Tabelle 4-21: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie NN1250-3587 ... 138
Tabelle 4-22: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie NN1250-3672 ... 142
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 146
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149
Tabelle 4-25: Matrix der betrachteten Populationen der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 151
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Anzahl der Todesfälle“ ... 153
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anzahl der Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 153
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 156
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 156
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 157
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 157
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 158
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 159
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 159
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“ ... 163
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 165
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 167
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 167
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 168
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 168
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 169

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 169
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 169
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 170
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 171
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 171
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 172
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 172
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 173
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 173
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 173
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 174
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 175
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 175
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 176
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 176
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 177
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 177
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 178
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 178
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 178

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 179
Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ ... 183
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 183
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 186
Tabelle 4-66: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 186
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 188
Tabelle 4-68: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 188
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 190
Tabelle 4-70: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 191
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 193
Tabelle 4-72: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 194
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 196
Tabelle 4-74: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 196
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 198
Tabelle 4-76: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 198
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 200
Tabelle 4-78: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 200
Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels TRIM-D“ ... 205
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 205
Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 206

Tabelle 4-82: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 207

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 207

Tabelle 4-84: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 207

Tabelle 4-85: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 208

Tabelle 4-86: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 208

Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 208

Tabelle 4-88: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 209

Tabelle 4-89: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 209

Tabelle 4-90: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 209

Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 211

Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 211

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 212

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 212

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 213

Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 213

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 214

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 214

Tabelle 4-99: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 215

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 215

Tabelle 4-101: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36“ 219

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219

Tabelle 4-103: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 221

Tabelle 4-104: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 221

Tabelle 4-105: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 221

Tabelle 4-106: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 222

Tabelle 4-107: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 222

Tabelle 4-108: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 222

Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 223

Tabelle 4-110: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 223

Tabelle 4-111: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 223

Tabelle 4-112: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 224

Tabelle 4-113: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 224

Tabelle 4-114: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 224

Tabelle 4-115: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 225

Tabelle 4-116: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 225

Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 226

Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 226

Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 227

Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 227

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 228

Tabelle 4-122: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 228

Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 229

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 229

Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 230

Tabelle 4-126: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 230

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 231

Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 231

Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 232

Tabelle 4-130: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 232

Tabelle 4-131: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ ... 237

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 238

Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 240

Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 241

Tabelle 4-135: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 241

Tabelle 4-136: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 244

Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 245

Tabelle 4-138: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 245

Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 248

Tabelle 4-140: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) 249

Tabelle 4-141: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 249

Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) 254

Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) 255

Tabelle 4-144: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 255

Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) 260

Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) 261

Tabelle 4-147: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 262

Tabelle 4-148: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) 264

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) 265

Tabelle 4-150: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 266

Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) 268

Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) 269

Tabelle 4-153: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 270

Tabelle 4-154: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ ... 276

Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 277

Tabelle 4-156: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 279

Tabelle 4-157: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 280

Tabelle 4-158: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 280

Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 283

Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 284

Tabelle 4-161: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 284

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 287

Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 288

Tabelle 4-164: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 288

Tabelle 4-165: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 292

Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 293

Tabelle 4-167: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 293

Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 298

Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 299

Tabelle 4-170: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 300

Tabelle 4-171: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 302

Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 303

Tabelle 4-173: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 304

Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 306

Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 307

Tabelle 4-176: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 308

Tabelle 4-177: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ ... 314

Tabelle 4-178: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 315

Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 317

Tabelle 4-180: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 318

Tabelle 4-181: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 318

Tabelle 4-182: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 321

Tabelle 4-183: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 322

Tabelle 4-184: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 322

Tabelle 4-185: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 325

Tabelle 4-186: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 326

Tabelle 4-187: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 326

Tabelle 4-188: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 330

Tabelle 4-189: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 331

Tabelle 4-190: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 331

Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 335

Tabelle 4-192: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 336

Tabelle 4-193: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 337

Tabelle 4-194: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 339

Tabelle 4-195: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 340

Tabelle 4-196: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 341

Tabelle 4-197: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 343

Tabelle 4-198: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 344

Tabelle 4-199: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 345

Tabelle 4-200: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien“ ... 351

Tabelle 4-201: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 352

Tabelle 4-202: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 354

Tabelle 4-203: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 355

Tabelle 4-204: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 355

Tabelle 4-205: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 358

Tabelle 4-206: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 359

Tabelle 4-207: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 359

Tabelle 4-208: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 362

Tabelle 4-209: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 363

Tabelle 4-210: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 363

Tabelle 4-211: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 367

Tabelle 4-212: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 368

Tabelle 4-213: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 368

Tabelle 4-214: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 372

Tabelle 4-215: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 373

Tabelle 4-216: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 374

Tabelle 4-217: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 376

Tabelle 4-218: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung) ... 376

Tabelle 4-219: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ ... 380

Tabelle 4-220: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 381

Tabelle 4-221: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 383

Tabelle 4-222: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 383

Tabelle 4-223: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 384

Tabelle 4-224: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 384

Tabelle 4-225: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 385

Tabelle 4-226: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 385

Tabelle 4-227: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 386

Tabelle 4-228: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ... 389

Tabelle 4-229: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 390

Tabelle 4-230: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 392

Tabelle 4-231: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 392

Tabelle 4-232: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 393

Tabelle 4-233: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 393

Tabelle 4-234: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 394

Tabelle 4-235: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 394

Tabelle 4-236: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 395

Tabelle 4-237: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 396

Tabelle 4-238: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 396

Tabelle 4-239: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 397

Tabelle 4-240: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 397

Tabelle 4-241: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 398

Tabelle 4-242: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 398

Tabelle 4-243: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 399

Tabelle 4-244: Operationalisierung von „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 403

Tabelle 4-245: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 403

Tabelle 4-246: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 406

Tabelle 4-247: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 406

Tabelle 4-248: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 407

Tabelle 4-249: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 407

Tabelle 4-250: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 408

Tabelle 4-251: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 408

Tabelle 4-252: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 409

Tabelle 4-253: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 410

Tabelle 4-254: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 410

Tabelle 4-255: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 411

Tabelle 4-256: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 411

Tabelle 4-257: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 412

Tabelle 4-258: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 412

Tabelle 4-259: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 413

Tabelle 4-260: Operationalisierung von „Allergische Reaktion“ 417

Tabelle 4-261: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Allergische Reaktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 418

Tabelle 4-262: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 420

Tabelle 4-263: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 420

Tabelle 4-264: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 421

Tabelle 4-265: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 421

Tabelle 4-266: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 422

Tabelle 4-267: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 423
Tabelle 4-268: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 423
Tabelle 4-269: Operationalisierung von „Reaktionen an der Injektionsstelle“ 426
Tabelle 4-270: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 427
Tabelle 4-271: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 429
Tabelle 4-272: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 429
Tabelle 4-273: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 430
Tabelle 4-274: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 430
Tabelle 4-275: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 431
Tabelle 4-276: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 432
Tabelle 4-277: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 432
Tabelle 4-278: Operationalisierung von „Lipodystrophie“ 435
Tabelle 4-279: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lipodystrophie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 435
Tabelle 4-280: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 438
Tabelle 4-281: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 438
Tabelle 4-282: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 439
Tabelle 4-283: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 439
Tabelle 4-284: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 440
Tabelle 4-285: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 441
Tabelle 4-286: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 441
Tabelle 4-287: Operationalisierung von „Peripheres Ödem“ 444
Tabelle 4-288: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Peripheres Ödem“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 444

Tabelle 4-289: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 447
Tabelle 4-290: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 447
Tabelle 4-291: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 448
Tabelle 4-292: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 448
Tabelle 4-293: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 449
Tabelle 4-294: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 450
Tabelle 4-295: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 450
Tabelle 4-296: Operationalisierung von „Neoplasien“ 453
Tabelle 4-297: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 453
Tabelle 4-298: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 456
Tabelle 4-299: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 456
Tabelle 4-300: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 457
Tabelle 4-301: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 457
Tabelle 4-302: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 458
Tabelle 4-303: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 459
Tabelle 4-304: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 459
Tabelle 4-305: Operationalisierung von „Medikationsfehler“ 462
Tabelle 4-306: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Medikationsfehler“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 462
Tabelle 4-307: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 465
Tabelle 4-308: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 465
Tabelle 4-309: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 466

Tabelle 4-310: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 466
Tabelle 4-311: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 467
Tabelle 4-312: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 468
Tabelle 4-313: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 468
Tabelle 4-314: Operationalisierung von „Diabetische Retinopathie“ ... 471
Tabelle 4-315: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Diabetische Retinopathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 471
Tabelle 4-316: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 474
Tabelle 4-317: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 474
Tabelle 4-318: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 475
Tabelle 4-319: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 475
Tabelle 4-320: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 476
Tabelle 4-321: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 477
Tabelle 4-322: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 477
Tabelle 4-323: Operationalisierung von „Periphere Neuropathie“ ... 480
Tabelle 4-324: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Periphere Neuropathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 480
Tabelle 4-325: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 483
Tabelle 4-326: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 483
Tabelle 4-327: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 484
Tabelle 4-328: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 484
Tabelle 4-329: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 485
Tabelle 4-330: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 486

Tabelle 4-331: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 486
Tabelle 4-332: Operationalisierung von „Hyperglykämie“ ... 489
Tabelle 4-333: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hyperglykämie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 489
Tabelle 4-334: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 492
Tabelle 4-335: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 492
Tabelle 4-336: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 493
Tabelle 4-337: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 493
Tabelle 4-338: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 494
Tabelle 4-339: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 495
Tabelle 4-340: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 495
Tabelle 4-341: Übersicht zu untersuchten Subgruppenmerkmalen sowie Begründung für Trennpunkte ... 499
Tabelle 4-342: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 1) ... 501
Tabelle 4-343: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 2) ... 502
Tabelle 4-344: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 3) ... 503
Tabelle 4-345: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 4) ... 504
Tabelle 4-346: Subgruppenanalysen für „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 506
Tabelle 4-347: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 507
Tabelle 4-348: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 508
Tabelle 4-349: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 509

Tabelle 4-350: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (nicht-adjustierte Auswertung)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 510

Tabelle 4-351: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 511

Tabelle 4-352: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 1) 513

Tabelle 4-353: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 2) 514

Tabelle 4-354: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 3) 515

Tabelle 4-355: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 4) 516

Tabelle 4-356: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA1c-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 518

Tabelle 4-357: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 519

Tabelle 4-358: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 520

Tabelle 4-359: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 521

Tabelle 4-360: Subgruppenanalysen für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 522

Tabelle 4-361: Subgruppenanalysen für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 523

Tabelle 4-362: Subgruppenanalysen für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 524

Tabelle 4-363: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) (Teil 1) 526

Tabelle 4-364: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) (Teil 2) 527

Tabelle 4-365: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) (Teil 3) 528

Tabelle 4-366: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) (Teil 4) 529

Tabelle 4-367: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 531

Tabelle 4-368: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 532

Tabelle 4-369: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 533

Tabelle 4-370: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 535

Tabelle 4-371: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 536

Tabelle 4-372: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE) (nicht-adjustierte Auswertung)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 537

Tabelle 4-373: Subgruppenanalysen für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 538

Tabelle 4-374: Subgruppenanalysen für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 539

Tabelle 4-375: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 1) 541

Tabelle 4-376: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 2) 542

Tabelle 4-377: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 3) 543

Tabelle 4-378: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 4) 544

Tabelle 4-379: Subgruppenanalysen für „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 546

Tabelle 4-380: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 547

Tabelle 4-381: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 548

Tabelle 4-382: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 549

Tabelle 4-383: Subgruppenanalysen für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 550

Tabelle 4-384: Subgruppenanalysen für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 551
Tabelle 4-385: Subgruppenanalysen für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 552
Tabelle 4-386: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 1) 554
Tabelle 4-387: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 2) 555
Tabelle 4-388: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 3) 556
Tabelle 4-389: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 4) 557
Tabelle 4-390: Einzelergebnisse nach Endpunkt pro Studie 573
Tabelle 4-391: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Meta-Analysen 576
Tabelle 4-392: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 579
Tabelle 4-393: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 579
Tabelle 4-394: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 580
Tabelle 4-395: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 580
Tabelle 4-396: Ergebnisse für <Endpunkt abx> aus RCT für indirekte Vergleiche 581
Tabelle 4-397: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 583
Tabelle 4-398: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 583
Tabelle 4-399: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 584
Tabelle 4-400: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 586
Tabelle 4-401: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Meta-Analysen sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 592
Tabelle 4-402: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 597
Tabelle 4-403: Liste der eingeschlossenen Studien mit zugehörigen Quellen 600
Tabelle 4-404 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3579 713
Tabelle 4-405 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579) 725
Tabelle 4-406 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3587 738
Tabelle 4-407 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3672 757

Tabelle 4-408 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3579 770
Tabelle 4-409 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3643 815
Tabelle 4-410 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3587 858
Tabelle 4-411 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3672 903

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Verteilung der Anteile der Blutzuckerselbstmessungen zur jeweiligen Erhebungszeit 77

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Abbildung 3: Bildung der „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation“ der Studien NN1250-3579, NN1250-3643 und NN1250-3672 109

Abbildung 4: Bildung der „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation“ der Studie NN1250-3587 111

Abbildung 5: Verlauf der NPG-Mittelwerte in der Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 133

Abbildung 6: Verlauf der HbA_{1c}-Werte in der Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 134

Abbildung 7: Verlauf der NPG-Mittelwerte in der Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 139

Abbildung 8: Verlauf der HbA_{1c}-Werte in der Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 140

Abbildung 9: Verlauf der NPG-Mittelwerte in der Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 143

Abbildung 10: Verlauf der HbA_{1c}-Werte in der Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 144

Abbildung 11: Meta-Analyse zum Endpunkt „Anzahl der Todesfälle“ 162

Abbildung 12: Meta-Analyse zum Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)“ 182

Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 187

Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 189

Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 192

Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 195

Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 197

Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 199

Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 201

Abbildung 20: Meta-Analyse zum Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (MWD) 204

Abbildung 21: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (MWD) 217

Abbildung 22: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (MWD) 218

Abbildung 23: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ (MWD) 234

Abbildung 24: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (MWD) 235

Abbildung 25: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (Hedges‘ g) 235

Abbildung 26: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 240

Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 243

Abbildung 28: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 244

Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 247

Abbildung 30: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 248

Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 253

Abbildung 32: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 254

Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 259

Abbildung 34: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 260

Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 263

Abbildung 36: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 264

Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 267

Abbildung 38: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 268

Abbildung 39: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 271

Abbildung 40: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (nicht-adjustierte Auswertung) 274

Abbildung 41: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio) 275

Abbildung 42: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 279

Abbildung 43: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 282

Abbildung 44: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 283

Abbildung 45: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 286

Abbildung 46: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 287

Abbildung 47: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 291

Abbildung 48: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 292

Abbildung 49: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 297

Abbildung 50: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 298

Abbildung 51: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 301

Abbildung 52: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 302

Abbildung 53: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 305

Abbildung 54: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 306

Abbildung 55: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 309

Abbildung 56: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (nicht-adjustierte Auswertung) ... 312

Abbildung 57: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio) ... 313

Abbildung 58: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 317

Abbildung 59: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 320

Abbildung 60: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 321

Abbildung 61: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 324

Abbildung 62: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 325

Abbildung 63: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) ... 329

Abbildung 64: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 330

Abbildung 65: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 334

Abbildung 66: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) ... 335

Abbildung 67: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 338

Abbildung 68: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 339

Abbildung 69: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 342

Abbildung 70: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 343

Abbildung 71: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 346

Abbildung 72: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (nicht-adjustierte Auswertung) 349

Abbildung 73: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio) 350

Abbildung 74: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 354

Abbildung 75: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 357

Abbildung 76: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 358

Abbildung 77: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 361

Abbildung 78: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 362

Abbildung 79: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) 366

Abbildung 80: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 367

Abbildung 81: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 371

Abbildung 82: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 372

Abbildung 83: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) 375

Abbildung 84: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ 379

Abbildung 85: Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 388

Abbildung 86: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 402
Abbildung 87: Meta-Analyse zum Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ... 416
Abbildung 88: Meta-Analyse zum Endpunkt „Allergische Reaktion“ ... 425
Abbildung 89: Meta-Analyse zum Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“ ... 434
Abbildung 90: Meta-Analyse zum Endpunkt „Lipodystrophie“ ... 443
Abbildung 91: Meta-Analyse zum Endpunkt „Peripheres Ödem“ ... 452
Abbildung 92: Meta-Analyse zum Endpunkt „Neoplasien“ ... 461
Abbildung 93: Meta-Analyse zum Endpunkt „Medikationsfehler“ ... 470
Abbildung 94: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diabetische Retinopathie“ ... 479
Abbildung 95: Meta-Analyse zum Endpunkt „Periphere Neuropathie“ ... 488
Abbildung 96: Meta-Analyse zum Endpunkt „Hyperglykämie“ ... 497
Abbildung 97: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (MWD) bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ ... 559
Abbildung 98: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (Hedges‘ g) bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ ... 561
Abbildung 99: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio) bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ ... 562
Abbildung 100: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (nicht-adjustierte Analyse) bezüglich des Subgruppenmerkmals „HbA_{1c}-Kategorie“ ... 564
Abbildung 101: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio) bezüglich des Subgruppenmerkmals „HbA_{1c}-Kategorie“ ... 566
Abbildung 102: Meta-Analyse zum Endpunkt „Unterwünschte Ereignisse“ bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ ... 568
Abbildung 103: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bezüglich des Subgruppenmerkmals „HbA_{1c}-Kategorie“ ... 569
Abbildung 104: Meta-Analyse zum Endpunkt „Neoplasien“ bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ ... 571
Abbildung 105: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3579 ... 724
Abbildung 106: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie NN1250-3643 ... 737
Abbildung 107: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie NN1250-3587 ... 756
Abbildung 108: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3672 ... 768

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of Special Interest
AMNOG	ArzneimittelMarktNeuOrdnungsGesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CV	Cardiovascular
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
DUN	Dispensing Unit Number
E	Einheit
EAC	Event Adjucation Committee (Endpunkt-Bewertungskomitee)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ETS	Extension Trial Set
EU	Europäische Union
EUCTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
HbA_{1c}	glykiertes Hämoglobin
IAsp	Inuslin aspart

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP WHO	International Clinical Trials Registry Platform World Health Organization
IDeg	Insulin degludec
IGlar	Insulin glargin
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IV/WRS	Interactive Voice/Web Response Service
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
L	Liter
LOCF	Last Observation Carried Forward
m^2	Quadratmeter
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MAO	Monoaminooxidase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MESI	Medical Event of Special Interest
mg	Milligramm
mind.	mindestens
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
nmol	Nanomol
NPG	Nüchternplasmaglucose
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum/Orale Antidiabetika
OD	Once Daily
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development

Abkürzung	**Bedeutung**
OR	Odds Ratio
ORIGIN	Outcome reduction with Initial Glargine Intervention
ORIGINALE	Outcome reduction with Initial Glargine Intervention and Legacy Effects
PP	per protocol
PRO	Patientenberichtete Endpunkte
PT	Preferred Term
PYE	Patient Years (Patientenjahre)
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMPG	Self Measured Plasma Glucose
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRIM-D	Treatment Related Impact Measures for Diabetes
TZD	Thiazolidindione
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal
USA	United States of America
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Abkürzung	**Bedeutung**
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
3W	3 Wochen

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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Insulin degludec (IDeg, Tresiba®) in der Mono- oder Kombinationstherapie (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind (*Patientenpopulation*). Die Bewertung erfolgt auf Basis von Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Randomized Controlled Trial (RCT)) (*Studientypen*) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT; siehe unten) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zVT für das Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind“ lautet:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin[1] *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid[1] *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin[1] und Liraglutid[1] gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind[2]

Datenquellen

Die Nutzenbewertung wurde anhand von RCT durchgeführt, die bei einer systematischen Informationsbeschaffung identifiziert wurden und den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen (Tabelle 4-4). Die Selektion der für diese Nutzenbewertung relevanten Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

---

[1] „Empagliflozin bzw. Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin , cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373 :2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:3 11 -322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)” [1]

[2] In den nachfolgenden Abschnitten wird die zweckmäßige Vergleichstherapie ggf. vereinfachend bezeichnet als „Humaninsulin + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid; ggf. Humaninsulin“

Dabei 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, sowie weitere potenziell relevante Studien, die in den bibliografischen Datenbanken und Registern für klinische Studien identifiziert wurden, berücksichtigt.

Die systematische Literaturrecherche wurde in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library mittels vorab definierter Schlagwörter, Suchstrategien und Selektionskriterien durchgeführt. Zusätzlich wurden die relevanten Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform World Health Organization (ICTRP WHO), EU (European Union) Clinical Trials Register (EUCTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die den folgenden Einbeziehungsweise (bzw.) Ausschlusskriterien entsprachen:

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und zugehörige Begründung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	E1: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	A1: Andere Indikation als E1	Fachinformation [2]; Niederschrift G-BA Beratung [1]
Intervention	E2: Insulin degludec (1x täglich) in der Mono- oder Kombinationstherapie	A2: Andere Intervention als E2	Fachinformation [2]
Vergleichstherapie[a]	E3: Humaninsulin + Metformin oder Empagliflozin[b] oder Liraglutid[b]; ggf. Humaninsulin	A3: Andere Vergleichstherapie als E3	Niederschrift G-BA Beratung [1]
Endpunkte	E4: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	A4: Keine Angabe zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte	AM-NutzenV [3] bzw. G-BA Beratung [1]

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Studientypen	E5: RCT	A5: Keine RCT	G-BA Verfahrensordnung [4]
Studiendauer	E6: Mindestens 24 Wochen	A6: Weniger als 24 Wochen	EMA [5]
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation, gepoolte Analyse, tierexperimentelle Studie	Ausreichende Informationen zur Bewertung der Studie
a: Neben Humaninsulin wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 b: „Empagliflozin bzw. Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin , cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)" [1]			

Es wurden keine Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache vorgenommen.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der in der Dossiervorlage vorgegebenen Methodik analyisert.

Im Rahmen der Informationssynthese erfolgte zunächst eine Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14b). Zusätzlich wurden für jede Studie die Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn (Alter, Altersklasse, Geschlecht, Region, Ethnie, Rasse, glykiertes Hämoglobin (HbA_{1c})-Kategorie, Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), Diabetesdauer, HbA_{1c}-Wert, Nüchternplasmaglucose (NPG), Antidiabetische Behandlung zum Screening) beschrieben.

Für diese Nutzenbewertung wurden, im Vergleich zu den ursprünglichen, für den Studienbericht verwendeten statistischen Methoden der relevanten eingeschlossenen Studien, post-hoc weitere Effektmaße und Operationalisierungen berücksichtigt sowie Subgruppenanalysen zu den im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkten, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, durchgeführt. Die in den Subgruppenanalysen untersuchten Merkmale umfassten Alter, Geschlecht, HbA_{1c}-Kategorie, Rasse, Region, Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD)-Land, Anzahl oraler Antidiabetika (OAD) zum Screening. Die Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 waren für die Meta-Analysen hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen für die Zusammenfassung der Ergebnisse geeignet und wiesen eine ausreichende medizinische und methodische Vergleichbarkeit auf. Die Berechnung der Meta-Analysen erfolgte auf Basis von Modellen mit festen Effekten (inverse Varianz).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Dem Beschluss des G-BA vom 15. Feb. 2018 bzw. dem dort genannten Anwendungsgebiet „Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen“ folgend, soll die erneute Nutzenbewertung auf einer dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechenden Datenlage durchgeführt werden. Hierzu gehören auch die bereits für die frühe Nutzenbewertung aus dem Jahr 2014 eingereichten Studien des BEGIN-Studienprogramms. Sämtliche in der vorliegenden Form vorgelegten Daten stellen dahingehend neue Evidenz dar, als dass sich die Aufteilung der Anwendungsgebiete zwischen der vorliegenden Nutzenbewertung (Insulin-Vortherapie-bezogene Aufteilung der Anwendungsgebiete) und der frühen Nutzenbewertung aus dem Jahr 2014 (Regime-bezogene Aufteilung der Anwendungsgebiete) grundlegend geändert hat. Die Beantwortung der jeweiligen Fragestellung im Rahmen der aktuellen Nutzenbewertung von Insulin degludec kann somit nur unter vollständiger Berücksichtigung aller relevanten vorliegenden und entsprechend hier dargestellten Studien erfolgen.

Für die Nutzenbewertung für Insulin degludec in der Mono-oder Kombinationstherapie an erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneitmitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, wurden in der Informationsbeschaffung vier relevante RCT eingeschlossen:

- NN1250-3579
- NN1250-3643 (Extension zu NN-1250-3579)
- NN1250-3587
- NN1250-3672

In der Informationsbeschaffung wurden weitere Studien identifziert, die aus den in Tabelle 4-9 genannten Gründen von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden.

NN1250-3579 war eine 52-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (166 Studienzentren), multinationale (in 12 Ländern), Phase 3a-, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec (100 E/mL) gegenüber Insulin glargin (IGlar, 100 E/mL) (beide in Kombination mit Metformin ± Dipeptidylpeptidase (DPP-IV) Inhibitor) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (7 % ≤ HbA1c ≤ 10 %) und einem BMI ≤ 40 Kilogramm (kg)/Quadratmeter (m^2), die mindestens drei Monate vor dem Screening mit Metformin als Mono- oder Kombinationstherapie (mit insulinotropen Substanzen, DPP-IV Inhibitor, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) vorbehandelt wurden und für die eine Therapieoptimierung infrage kam, untersucht wurden. Für die Nutzenbewertung wurde die *mit mindestens 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation* herangezogen.

NN1250-3643 war eine 52-wöchige kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (142 Studienzentren), multinationale (in 12 Ländern), Phase 3a, Treat-to-target-Extensions-studie (zur vorangegangenen Studie NN1250-3579) mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit (nach insgesamt 104 Behandlungswochen (52 Wochen in der Studie NN1250-3579 + 52 Wochen in der Extensionsstudie)) unter Fortführung der Therapie aus der Studie NN1250-3579 untersucht wurden. Wie in der vorangegangenen Studie NN1250-3579 wurde für die Nutzenbewertung die *mit mindestens 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation* herangezogen.

NN1250-3587 war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (68 Studienzentren), multinationale (in sechs Ländern), Phase 3a-, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec (100 E/mL) gegenüber Insulin glargin (100 E/mL) (beide in Kombination mit Metformin) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (7 % ≤ HbA1c ≤ 10 %) und einem BMI ≤ 40 kg/m^2, die mindestens drei Monate vor der Randomisierung mit Metformin als Mono- oder Kombinationstherapie (mit insulinotropen Substanzen, DPP-IV Inhibitor, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) vorbehandelt wurden und für die eine Therapieoptimierung infrage kam, untersucht wurden. Für die Nutzenbewertung wurde die *mit mindestens 2 OAD vorbehandelte Subpopulation* herangezogen.

NN1250-3672 war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (106 Studienzentren), multinationale (in acht Ländern), Phase 3a-, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec (200 E/mL) gegenüber Insulin glargin (100 E/mL) (beide in Kombination mit Metformin ± DPP-IV Inhibitor) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (7 % ≤ HbA1c ≤ 10 %) und einem BMI ≤ 45 kg/m^2, die mindestens drei Monate vor der Randomisierung mit Metformin als Mono- oder Kombinationstherapie (mit insulinotropen Substanzen, DPP-IV Inhibitor, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) vorbehandelt wurden und für die eine Therapieoptimierung infrage kam, untersucht wurden. Für die Nutzenbewertung wurde die *mit mindestens 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation* herangezogen.

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der oben genannten Studien zusammengefasst. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der durchgeführten Meta-Analyse herangezogen (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Einzelergebnisse nach Endpunkt pro Studie

Endpunkt/Studie[a]	**NN1250-3579** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***	**NN1250-3643** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***	**NN1250-3587** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation***	**NN1250-3672** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)				
Anzahl der Todesfälle	RR: Not est.; p = 0,2254	RR: 0,58 [0,05;6,37]; p = 0,5358	RR: Not est.; p = 0,3429	RR: Not est.; p = 1,0000
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)				
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität				
MACE[b]	RR: 2,62 [0,34;20,54]; p = 0,4700	RR: 2,33 [0,71;7,64]; p = 0,1663	RR: Not est.; p = 0,1180	RR: 1,50 [0,25;8,84]; p = 1,0000
Änderung des HbA_{1c}-Wertes	**MWD: 0,17 [0,03;0,31]; p = 0,0188** Hedges‘ g: 0,12 [-0,08;0,33]	MWD: 0,12 [-0,03;0,28]; p = 0,1266	MWD: -0,01 [-0,16;0,14]; p = 0,9013	MWD: 0,02 [-0,19;0,23]; p = 0,8773
Gesundheitszustand mittels TRIM-D				
TRIM-D: Subscore Tägliches Leben	MWD: 0,87 [-2,49;4,23]; p = 0,6110	nicht erhoben	MWD: 0,33 [-2,55;3,20]; p = 0,8237	MWD: -0,31 [-3,98;3,35]; p = 0,8674
TRIM-D: Subscore Psychologische Gesundheit	MWD: -0,17 [-3,06;2,72]; p = 0,9062	nicht erhoben	MWD: 1,19 [-1,51;3,89]; p = 0,3875	MWD: 3,11 [-0,36;6,59]; p = 0,0790
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36				
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden	MWD: -0,40 [-2,12;1,32]; p = 0,6452	MWD: 0,65 [-1,43;2,73]; p = 0,5409	MWD: 0,19 [-1,31;1,68]; p = 0,8059	MWD: 1,71 [-0,47;3,88]; p = 0,1246
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden	**MWD: 1,88 [0,56;3,21]; p = 0,0055** Hedges‘ g: 0,31 [0,11;0,52]	**MWD: 1,88 [0,25;3,52]; p = 0,0242** Hedges‘ g: 0,26 [-0,00;0,51]	MWD: 0,38 [-0,74;1,50]; p = 0,5027	MWD: 0,42 [-1,21;2,06]; p = 0,6114

Endpunkt/Studie[a]	**NN1250-3579** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***	**NN1250-3643** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***	**NN1250-3587** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation***	**NN1250-3672** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***
Verringerung von Nebenwirkungen				
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien				
tagsüber	RR: 0,90 [0,69;1,17]; p = 0,4826 Rate Ratio: 0,87 [0,60;1,26]; p = 0,4544	RR: 0,96 [0,78;1,19]; p = 0,7786 Rate Ratio: 0,96 [0,69;1,33]; p = 0,7933	RR: 1,01 [0,72;1,40]; p = 1,0000 Rate Ratio: 0,98 [0,66;1,45]; p = 0,9105	RR: 0,87 [0,50;1,51]; p = 0,7404 Rate Ratio: 0,68 [0,33;1,40]; p = 0,2968
nächtlich	RR: 0,69 [0,45;1,06]; p = 0,0950 Rate Ratio: 0,57 [0,32;1,03]; p = 0,0625	RR: 0,77 [0,55;1,09]; p = 0,1586 **Rate Ratio:** **0,54 [0,32;0,88];** **p = 0,0143**	RR: 0,61 [0,36;1,02]; p = 0,0661 **Rate Ratio:** **0,46 [0,24;0,87];** **p = 0,0176**	RR: 0,67 [0,24;1,82]; p = 0,5970 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.
gesamt	RR: 0,89 [0,70;1,13]; p = 0,3823 Rate Ratio: 0,76 [0,53;1,09]; p = 0,1374	RR: 0,97 [0,80;1,18]; p = 0,7814 Rate Ratio: 0,81 [0,59;1,12]; p = 0,2075	RR: 0,92 [0,70;1,22]; p = 0,6165 Rate Ratio: 0,78 [0,55;1,12]; p = 0,1755	RR: 0,79 [0,48;1,30]; p = 0,4421 Rate Ratio: 0,61 [0,32;1,16]; p = 0,1326
Schwere Hypoglykämien (SUE)	RR: 0,29 [0,02;4,62]; p = 0,4002 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	RR: 0,87 [0,09;8,33]; p = 1,0000 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	RR: 0,52 [0,07;3,68]; p = 0,6098 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ergeignisse aufgetreten)
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,04 [0,93;1,16]; p = 0,5228	RR: 1,01 [0,93;1,11]; p = 0,8142	RR: 0,94 [0,81;1,09]; p = 0,4713	RR: 0,91 [0,76;1,08]; p = 0,3141
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,65 [0,38;1,09]; p = 0,1373	RR: 0,93 [0,62;1,40]; p = 0,7049	RR: 0,58 [0,24;1,40]; p = 0,2277	RR: 1,25 [0,51;3,07]; p = 0,8082
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 2,04 [0,47;8,86]; p = 0,5442	RR: 1,53 [0,53;4,38]; p = 0,6253	RR: 0,52 [0,07;3,68]; p = 0,6098	RR: 1,00 [0,14;7,00]; p = 1,0000

Endpunkt/Studie[a]	**NN1250-3579** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***	**NN1250-3643** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***	**NN1250-3587** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation***	**NN1250-3672** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Allergische Reaktion	RR: Not est.; p = 0,5796	RR: 0,87 [0,18;4,28]; p = 1,0000	RR: 0,26 [0,02;2,86]; p = 0,2717	RR: 3,00 [0,32;28,49]; p = 0,6223
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 0,63 [0,33;1,22]; p = 0,1668	RR: 0,62 [0,34;1,15]; p = 0,1365	RR: 1,83 [0,38;8,71]; p = 0,7252	RR: 1,00 [0,41;2,44]; p = 1,0000
Lipodystrophie	RR: 0,29 [0,02;4,62]; p = 0,4002	RR: 0,58 [0,05;6,37]; p = 0,5358	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ergeignisse aufgetreten)	RR: Not est.; p = 1,000
Peripheres Ödem	RR: 0,76 [0,27;2,09]; p = 0,5720	RR: 0,98 [0,46;2,12]; p = 1,0000	RR: 1,57 [0,16;14,95]; p = 1,0000	RR: 0,33 [0,04;3,17]; p = 0,6223
Neoplasien	RR: 1,24 [0,42;3,62]; p = 1,0000	RR: 0,97 [0,47;2,00]; p = 1,0000	RR: 2,09 [0,23;18,55]; p = 0,6649	RR: 0,67 [0,11;3,93]; p = 1,0000
Medikationsfehler	RR: Not est.; p = 1,000	RR: Not est.; p = 0,5796	RR: 0,52 [0,03;8,30]; p = 1,0000	RR: 2,33 [0,62;8,84]; p = 0,3347
Diabetische Retinopathie	RR: 0,44 [0,16;1,21]; p = 0,1179	RR: 0,78 [0,37;1,63]; p = 0,5224	RR: 0,93 [0,42;2,06]; p = 0,8324	RR: 0,50 [0,09;2,69]; p = 0,6841
Periphere Neuropathie	RR: 0,80 [0,36;1,76]; p = 0,6542	RR: 0,87 [0,44;1,74]; p = 0,6977	RR: 1,57 [0,32;7,68]; p = 0,7214	RR: 0,75 [0,17;3,29]; p = 1,0000
Hyperglykämie	RR: Not est.; p = 1,0000	RR: 3,20 [0,42;24,59]; p = 0,3162	RR: 1,57 [0,16;14,95]; p = 1,0000	RR: Not est.; p = 1,0000

a: Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert

b: Kombinierter Endpunkt (MACE) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“.

Alle Ergebnisse bezeichnen Insulin degludec (100 E/mL) (außer NN1250-3672: Insulin degludec 200 E/mL) vs. Insulin glargin (100 E/mL); statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind **fett** hervorgehoben.

In der folgenden Tabelle 4-3 werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß gegenüber der zVT *Humaninsulin + Metformin* zusammengefasst. Für den Nachweis des Zusatznutzens zieht Novo Nordisk Insulinanaloga als Insulinkomponente der zVT heran.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Meta-Analysen sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3579, NN1250-3672 (jeweils *mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*), und NN1250-3587 (*mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Wahrscheinlichkeit**
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)			
Anzahl der Todesfälle	RR: 0,18 [0,03;1,13]; p = 0,067	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)			
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität			
MACE[a]	RR: 1,18 [0,35;4,04]; p = 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Änderung des HbA_{1c}-Wertes	MWD: 0,07 [-0,02;0,17]; p = 0,117	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Gesundheitszustand mittels TRIM-D			
TRIM-D: Subscore Tägliches Leben	MWD: 0,33 [-1,55;2,21]; p = 0,730	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
TRIM-D: Subscore Psychologische Gesundheit	MWD: 1,18 [-0,54;2,89]; p = 0,178	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36			
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden	MWD: 0,31 [-0,69;1,31]; p = 0,541	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden	**MWD[b]: 0,88 [0,12;1,64]; p = 0,023**	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3579, NN1250-3672 (jeweils *mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*), und NN1250-3587 (*mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Wahrscheinlichkeit**
Verringerung von Nebenwirkungen			
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien			
tagsüber	RR: 0,93 [0,77;1,13]; p = 0,469 Rate Ratio: 0,89 [0,69;1,14]; p = 0,351	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
nächtlich	**RR: 0,65 [0,48;0,90]; p = 0,008** **Rate Ratio: 0,52 [0,34;0,80]; p = 0,003**	**geringer Zusatznutzen**	**Beleg**
gesamt	RR: 0,89 [0,75;1,06]; p = 0,182 **Rate Ratio: 0,75 [0,59;0,94]; p = 0,015**	**geringer Zusatznutzen**	**Beleg**
Schwere Hypoglykämien (SUE)	RR: 0,43 [0,09;2,12]; p = 0,299 Rate Ratio und p-Wert der jeweiligen Studie: Not est.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,98 [0,91;1,06]; p = 0,647	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,72 [0,48;1,08]; p = 0,114	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 1,17 [0,43;3,21]; p = 0,755	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Allergische Reaktion	RR: 1,22 [0,29;5,08]; p = 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 0,81 [0,49;1,35]; p = 0,423	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Lipodystrophie	RR: 0,79 [0,10;6,40]; p = 0,826	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Peripheres Ödem	RR: 0,75 [0,32;1,76]; p = 0,503	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Neoplasien	RR: 1,16 [0,50;2,71]; p = 0,728	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Medikationsfehler	RR: 1,80 [0,59;5,47]; p = 0,301	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3579, NN1250-3672 (jeweils *mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*), und NN1250-3587 (*mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Wahrscheinlichkeit**
Diabetische Retinopathie	RR: 0,67 [0,37;1,20]; p = 0,179	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Periphere Neuropathie	RR: 0,88 [0,47;1,67]; p = 0,696	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hyperglykämie	RR: 1,16 [0,24;5,56]; p = 0,849	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

a: Kombinierter Endpunkt (MACE) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“.

b: Die Meta-Analyse zu Hedges‘ g ist heterogen. Basierend auf dem Hedges‘ g der einzelnen Studien ergibt sich in der Gesamtschau kein klinisch relevanter Effekt.

Statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind **fett** hervorgehoben.

Bezüglich folgender Endpunkte zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Insulin degludec gegenüber der zVT [3]:

- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich
  - Meta-Analyse: Relatives Risiko (RR): 0,65 [0,48;0,90], p = 0,008 bzw. Rate Ratio: 0,52 [0,34;0,80], p = 0,003
- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt
  - Meta-Analyse: Rate Ratio: 0,75 [0,59;0,94], p = 0,015
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore der Domäne körperliches Wohlbefinden): Mittelwertdifferenz: 0,88 [0,12;1,64], p = 0,023. Die Meta-Analyse zu Hedges‘ g ist heterogen. Basierend auf dem Hedges‘ g der einzelnen Studien ergibt sich in der Gesamtschau kein klinisch relevanter Effekt.

Für alle sonstigen betrachteten Endpunkte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und der zVT, insbesondere mit Hinblick auf die Senkung des HbA_{1c}-Wertes.

Aus den durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich keine relevanten Effektmodifikationen.

Alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten sowohl für alle Patientengruppen gleichermaßen als auch für den deutschen Versorgungskontext.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Benötigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin, um eine adäquate Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von diabetischen Folgekomplikationen zu erreichen, ist diese Insulintherapie alternativlos. Eine adäquate Blutzuckereinstellung zur Vermeidung von Folgeerkrankungen bei einem gleichzeitig möglichst geringen Risiko für Hypoglykämien zu erreichen, ist eine der größten Herausforderungen bei der Insulinbehandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Im klinischen Versorgungsalltag trägt jede, auch nicht-schwere, Hypoglykämie zu einer weiteren Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei. Das kann unter anderem auf das Auftreten von Arrhythmien, die durch Hypoglykämien begünstigt werden, zurückgeführt werden.

[3] Aus Gründen der Lesbarkeit wird auf die Angabe der herangezogenen Subpopulation (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) verzichtet.

Rezidivierende Hypoglykämien stellen ein erhöhtes Risiko für den Patienten dar: Das wiederholte Auftreten von nicht-schweren Hypoglykämien ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Progression zu schweren Hypoglykämien und für die Entwicklung von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, durch die sich das Risiko, in Zukunft weitere Hypoglykämien zu erleiden, um ein Vielfaches erhöht.

Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien stellen ein separat zu betrachtendes patientenrelevantes Ereignis dar. Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann dieser in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden. Dies steht im Gegensatz zu nächtlich auftretenden Hypoglykämien, bei denen der Patient einer Hypoglykämie praktisch ausgeliefert ist und keine Möglichkeit hat, angemessen zu reagieren. Bei einer gleichzeitig vorliegenden gestörten physiologischen Gegenreaktion kann zudem der Aufwachreiz beeinträchtigt sein. Demzufolge ist der Patient einer nächtlichen Hypoglykämie umso länger ausgesetzt. Hypoglykämien sind per se bereits mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, wobei dies noch ausgeprägter auf nächtliche Hypoglykämien zutrifft. Vor allem nachts erhöhen asymptomatische Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Arrhythmie-Raten, insbesondere ventrikuläre Rhythmusstörungen. Zwei wichtige Faktoren für die Entstehung von nächtlichen Hypoglykämien sind der physiologische circadiane Insulinbedarf und die Variabilität der Insulinwirkung. In der Nacht sind Schwankungen des Insulinbedarfs ausgeprägter als tagsüber und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen. Um die Sicherheit eines lang wirksamen Basalinsulins mit Hinblick auf die Nebenwirkung „Hypoglykämie“ zu untersuchen, ist daher das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien besonders zu berücksichtigen (für Details siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2).

Aufgrund der oben beschriebenen Gefahren, mit denen Hypoglykämien einhergehen, sieht die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) das Vermeiden von Hypoglykämien als oberstes Ziel einer antidiabetischen Therapie an: „Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld […]. Daher muss das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von Hypoglykämien sein“.

Unter Insulin degludec traten gegenüber der zVT statistisch signifikant weniger „nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (nächtlich und gesamt)“ auf (Tabelle 4-3). Bezüglich der HbA_{1c}-Senkung hat sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und der zVT gezeigt.

Die Reduktion „nicht-schwerer symptomatischer, bestätigter (rezidivierender) Hypoglykämien (nächtlich und gesamt)“ bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung in der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse stellt gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar.

Somit ergibt sich aufgrund der im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführten Meta-Analyse (siehe Abschnitte 4.2.5.3) ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber der zVT bezüglich der Endpunkte **„nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich und gesamt", bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung.**

Dem konsistent in der Nutzendimension Nebenwirkungen gezeigten Zusatznutzen steht in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder Schaden gegenüber.

In der **Gesamtschau** ergibt sich für Insulin degludec bei Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Insulin degludec in der Mono- oder Kombinationstherapie (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind (*Patientenpopulation*), basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Studientypen*) im Vergleich zur zVT Humaninsulin + Metformin oder Empagliflozin[4] oder Liraglutid[4]; gegebenenfalls (ggf.) Humaninsulin in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

[4] „Empagliflozin bzw. Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin , cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373 :2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:3 11 -322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)" [1]

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Es wurden die in Tabelle 4-4 genannten Kriterien bei der Wahl der Studien berücksichtigt:

Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und zugehörige Begründung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	E1: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	A1: Andere Indikation als E1	Fachinformation [2]; Niederschrift G-BA Beratung [1]
Intervention	E2: Insulin degludec (1x täglich) in der Mono- oder Kombinationstherapie	A2: Andere Intervention als E2	Fachinformation [2]
Vergleichstherapie[a]	E3: Humaninsulin + Metformin oder Empagliflozin[b] oder Liraglutid[b]; ggf. Humaninsulin	A3: Andere Vergleichstherapie als E3	Niederschrift G-BA Beratung [1]
Endpunkte	E4: Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	A4: Keine Angabe zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte	AM-NutzenV [3] bzw. G-BA Beratung [1]

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Studientypen	E5: RCT	A5: Keine RCT	G-BA Verfahrensordnung [4]
Studiendauer	E6: Mindestens 24 Wochen	A6: Weniger als 24 Wochen	EMA [5]
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation, gepoolte Analyse, tierexperimentelle Studie	Ausreichende Informationen zur Bewertung der Studie
a: Neben Humaninsulin wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 b: „Empagliflozin bzw. Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin , cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)" [1]			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers". Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die Suche wurde am 04. Sept. 2018 entsprechend der Vorgaben in den folgenden bibliographischen Datenbanken durchgeführt:

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche wurde am 04. bzw. 05. Sep. 2018 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- clinicaltrials.gov
- EUCTR
- PharmNet.Bund
- ICTRP Search Portal

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X7.1) identifiziert und in einem weiteren Schritt händisch nachselektiert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander, zunächst basierend auf dem Titel und Abstract. Relevante Treffer wurden anschließend im Volltext gesichtet. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik.

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

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)[5]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[6] bzw. STROBE-Statements[7] 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.

[5] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[6] 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.
[7] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart) anhand der Studienprotokolle, statistischen Analysepläne und Studienberichte sowie zugehörigen Amendments. Dazu wurden die Checkliste [6] sowie weitere Ausführungen zu den einzelnen Items [7] herangezogen. Die ausführliche Darstellung findet sich pro Studie in Anhang 4-E.

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika der Studienpopulationen

Die Darstellung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte im Abschnitt 4.3.1 anhand relevanter demographischer und klinischer Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn sowie anhand der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte.

Die **Patientencharakteristika** zu Studienbeginn wurden beschrieben durch:

- Alter
- Altersklasse (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht
- Region (Europa; Nicht-Europa)

- Ethnie (Hispanisch oder Lateinamerikanisch; Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch)
- Rasse (Ureinwohner Amerikas oder Alaskas; Asiatisch Indisch; Asiatisch Nicht-Indisch; Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch; Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner; Weiß; Andere)
- HbA_{1c}-Kategorie (< 8 %; ≥ 8 %)
- Körpergewicht
- BMI
- Diabetesdauer
- HbA_{1c}-Wert
- NPG
- Antidiabetische Behandlung zum Screening (diverse Ausprägungen)

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte werden nachfolgend beschrieben. Es werden nur diejenigen Endpunkte betrachtet, zu denen in den eingeschlossenen Studien Ergebnisse berichtet wurden. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden im Rahmen der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nicht erhoben und werden daher nachfolgend nicht weiter betrachtet. Sofern nicht anders angegeben, gelten die Angaben für alle Studien des Studienpools (Abschnitt 4.3.1.1.4).

Adjudizierung in den Studien NN1250-3579, -3643, -3587, -3672

Im Rahmen des Studienprogramms der Studien NN1250-3579, NN1250-3643, NN1250-3587 und NN1250-3672 wurde ein unabhängiges, externes und verblindetes *Cardiovascular Event Adjudication Committee* (CV EAC) eingesetzt, um bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse fortwährend zu beurteilen [8].

Das Komitee bestand aus vier Mitgliedern (drei Kardiologen, ein Neurologe), denen ihrer medizinischen Fachrichtung entsprechend zu adjudizierende Ereignisse zugewiesen wurden. Die für eine Adjudizierung infrage kommenden Ereignisse bestanden einerseits aus von den Prüfärzten gemäß Tabelle 4-5 unten identifizierten Ereignissen und andererseits aus durch Novo Nordisk in einer Recherche in allen aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (UE) und Medical Events of Special Interest (MESI) mittels von der Food and Drug Administration (FDA) anerkannten Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (um möglicherweise nicht erkannte Ereignisse zu ermitteln) identifizierten Ereignissen.

Die Studienzentren stellten für jedes zu adjudizierende Ereignis die notwendigen klinischen Unterlagen zusammen. Dies beinhaltete bspw. die Beschreibung des Ereignisses, den Autopsiebericht, die Anamnese bei Aufnahme ins Krankenhaus, die Labordaten, die Bildgebung, das Patiententagebuch, etc. Novo Nordisk bereitete diese Unterlagen in Zusammenarbeit mit einem externen Dienstleister in Form von Vollständigkeitsprüfungen, Übersetzungen und Anonymisierung der Originaldokumente auf und stellte sie für die Adjudizierung in digitaler Form bereit. Anhand dieses Bewertungspakets wurde jedes zu bewertende kardiovaskuläre Ereignis durch zwei Kardiologen und jedes neurologische Ereignis durch einen Neurologen und einen Kardiologen beurteilt. Die Gutachter hatten sich dabei an die vorher festgelegten Definitionen und Leitlinien gehalten (siehe [8]).

Die für eine Adjudizierung infrage kommenden Ereignisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 4-5: Definition der für eine Adjudizierung infrage kommenden Ereignisse

Ereignis	**Definition**
Akutes Koronarsyndrom	In den folgenden Ausprägungsformen: • Myokardinfarkt • Instabile Angina pectoris • Schlaganfall
Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses	Eingeschlossene Todesursachen: • Tod aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung • Tod aufgrund einer zerebrovaskulären Erkrankung • Tod aufgrund einer anderen vaskulären Anomalie • Todesfall, bei dem eine vaskuläre Ursache nicht eindeutig ausgeschlossen werden konnte
Quelle: [8]	

Durch den Einsatz eines CV EAC ergibt sich eine erhöhte Validität bezüglich der Bewertung kardiovaskulärer Ereignisse in den vorliegenden Studien.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec gegenüber der zVT werden entsprechend der Vorgaben in § 2 Absatz 3 Satz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Anzahl der Todesfälle

Patientenrelevanz: Dieser Endpunkt bildet unmittelbar das Überleben eines Patienten ab und ist somit patientenrelevant. Der Endpunkt wurde vom G-BA bereits in vergangenen Nutzenbewertungen zum Diabetes mellitus Typ 2 als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt [9, 10].

Operationalisierung:

Da die Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Studienendpunkt vorgesehen war und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht wurde, wurde die Erfassung der Anzahl der Todesfälle im Rahmen der unerwünschten Ereignisse als Annäherung zur Beurteilung der Mortalität ausgewertet:

- Unerwünschtes Ereignis („treatment emergent“), das zum Tod geführt hat.
- Treatment emergent: Unerwünschtes Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als sieben Tage nach dem letzten Tag der randomisierten Behandlung

Validität: Aufgrund der Operationalisierung unterliegt dieser Endpunkt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)

Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität

Patientenrelevanz: Kardiovaskuläre Mortalität bildet unmittelbar das Überleben eines Menschen ab und ist somit patientenrelevant. Die Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen wird in der NVL als Behandlungs- und Therapieziel angesehen [11]. Die Reduktion von nicht-tödlichen kardialen Ereignissen ist patientenrelevant, da sie zur Verbesserung des Gesundheitszustandes und zur Vermeidung von Hospitalisierungen beiträgt.

Der G-BA hat bereits in vergangen Nutzenbewertungen zum Diabetes mellitus Typ 2 „kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“ als patientenrelevanten Endpunkt berücksichtigt [9, 10].

Operationalisierung:

- Kombinierter Endpunkt (Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)) bestehend aus den folgenden Ereignissen („treatment emergent“):
    - Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses
    - Nicht-tödlicher Schlaganfall
    - Akutes Koronarsyndrom
- Treatment emergent: Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als 30 Tage nach dem letzten Tag der randomisierten Behandlung.

Validität: In den Studien NN1250-3579, -3643, -3587 und -3672 wurden alle Ereignisse (wie oben beschrieben) durch ein unabhängiges, verblindetes CV EAC beurteilt. Nur durch das CV EAC bestätigte Ereignisse wurden in die Analysen (Risiko für MACE) eingeschlossen. Durch den Einsatz des CV EAC ergibt sich für diesen Endpunkt eine hohe Validität.

Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Patientenrelevanz: Diabetische Folgeerkrankungen und Komplikationen sind auf den Leitbefund einer chronischen Hyperglykämie zurückzuführen [12]. Eines der zentralen Ziele eines erfolgreichen Diabetesmanagements ist daher eine gute Blutzuckerkontrolle [11]. Die in diesem Sinne zu erzielende Reduktion des HbA_{1c}-Wertes verringert das Risiko diabetes-bezogener Folgekomplikationen (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2) und stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele unter Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme angestrebt werden. Dieses „individuell vereinbarte Therapieziel“ kann sowohl aus medizinischen als auch aus individuellen Gründen des Patienten vom Zielkorridor abweichen [11].

Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes müssen unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien beurteilt werden [11, 13, 14].

Operationalisierung:

- Messung des HbA_{1c}-Wertes mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie.
- Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes wurde als Differenz des Wertes nach 52 bzw. 104 bzw. 26 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.

Validität: Aufgrund der Operationalisierung unterliegt dieser Endpunkt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

Gesundheitszustand mittels Treatment Related Impact Measures – Diabetes (TRIM-D)

Patientenrelevanz: Der TRIM-D ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der den allgemeinen Gesundheitszustand und die Patientenzufriedenheit bezogen auf die Behandlung aus Patientensicht erfasst [15, 16]. Laut G-BA und Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sind nur die den Gesundheitszustand abbildenden Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ als patientenrelevant anzusehen [17, 18].

Operationalisierung: Die mittlere Änderung der folgenden TRIM-D Domänen wurden als Differenz des Wertes nach 52 bzw. 26 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt:

- Tägliches Leben
- Psychologische Gesundheit

Validität: Der krankheitsspezifische Fragebogen TRIM-D besteht aus 28 Fragen in den fünf Domänen „Belastung durch die Therapie“, „tägliches Leben“, „Diabetesmanagement“, „Therapietreue“ und „psychische Gesundheit“. Aus den Antworten werden ein Gesamtwert sowie die Werte der einzelnen Domänen jeweils auf einer Skala von 0 bis 100 errechnet. Höhere Werte stehen dabei für einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Patientenzufriedenheit [15, 16].

Die Validität des TRIM-D-Fragebogens wurde in Studien bestätigt: es zeigte sich eine hohe interne Konsistenz ($\alpha > 0{,}86$ bzw. $> 0{,}70$) und Test-Retest-Reliabilität ($> 0{,}71$) [15, 16]. Die Fragebögen wurden den Studienteilnehmern in einer validierten Übersetzung zur Verfügung gestellt.

Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Short Form-36 (SF-36)

Patientenrelevanz: Die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist eine der in der AM-NutzenV genannten Zielgrößen [3]. Der SF-36 ist laut G-BA ein validiertes generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität und erscheint grundsätzlich geeignet, die Lebensqualität in der Indikation Diabetes melliuts Typ 2 zu erfassen [17].

Operationalisierung:Die mittlere Änderung der SF-36 Summenscores für „psychisches Wohlbefinden“ und „körperliches Wohlbefinden“ wurden als Differenz des Wertes nach 52 bzw. 104 bzw. 26 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.

Dieses Messinstrument bildet die folgenden acht Dimensionen mit insgesamt 36 Fragen der allgemeinen Gesundheit ab, die wiederum in der physischen (*Physical Component Score*, PCS) und mentalen (*Mental Component Score*, MCS) Summenskala zusammengefasst werden [19-21]:

SF-36-PCS

- Körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items)
- Körperliche Rollenfunktion (4 Items)
- Körperliche Schmerzen (2 Items)
- Allgemeiner Gesundheitszustand (5 Items)

SF36-MCS

- Vitalität (4 Items)
- Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items)
- Emotionale Rollenfunktion (3 Items)
- Mentaler Gesundheitszustand (5 Items)

Die Berechnung der SF-36 Summenskalen wird von Ware et al. (1996) detailliert beschrieben [19]. Ein hoher Wert zeigt einen besseren physischen oder mentalen Gesundheitsstatus bzw. eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der physischen oder mentalen Komponente des Gesundheitsstatus wider.

Validität: Der Fragebogen SF-36 ist ein etablierter und validierter Patientenfragebogen zur generischen (nicht krankheitsspezifischen) gesundheitsbezogenen Lebensqualität [22]. Die Validität des SF-36-Fragebogens bei der Beurteilung der Belastung von Patienten und beim Vergleich krankheitsspezifischer Orientierungswerte im Vergleich zu Normwerten in der Allgemeinbevölkerung lässt sich anhand von zahlreichen Studien zu unterschiedlichsten Krankheiten nachweisen, darunter auch spezifisch für Patienten mit Diabetes mellitus [23, 24]. Es liegen validierte Übersetzungen des SF-36 in verschiedenen Sprachen vor.

Verringerung von Nebenwirkungen

Hypoglykämien

Patientenrelevanz: Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie ist gemäß NVL ein Therapieziel beim Diabetes mellitus Typ 2 [11] und eine der in der AM-NutzenV genannten Zielgrößen [3]. Hypoglykämien stellen eine für die medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 typische Nebenwirkung dar. Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein persönliches Umfeld [11] und kann das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen. Des Weiteren hat der G-BA bereits in vergangenen Nutzenbewertungen zum Diabetes mellitus Typ 2 schwere sowie nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien als patientenrelevanten Endpunkt angesehen [9, 10]. Somit ist der Endpunkt „Hypoglykämien“ als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen (siehe auch Module 3, Abschnitt 3.2.2).

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

Operationalisierung: Die sogenannten „nicht-schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien“ wurden in den für die vorliegende Nutzenbewertung post-hoc durchgeführten Analysen wie folgt definiert: Hypoglykämien mit einem Plasmaglucosewert < 56 Milligramm (mg)/Deziliter (dL) oder Blutglucose < 50 mg/dL und gleichzeitig vorhandenen hypoglykämischen Symptomen. Grundlage für die Auswertungen waren alle Hypoglykämien, die auf dem diesbezüglichen Prüfbogen erfasst wurden und keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) waren.

Treatment emergent: Hypoglykämisches Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als sieben Tage nach dem letzten Tag der randomisierten Behandlung

Validität: Der verwendete Schwellenwert basiert auf Ergebnissen von Zammit und Frier [25] aus denen hervorgeht, dass hypoglykämische Symptome bei Plasmaglucosewerten unter 3,1 Millimol (mmol)/L (56 mg/dL) auftreten. Dieser Schwellenwert liegt im Bereich vom G-BA akzeptierter Blutzuckergrenzwerte antidiabetischer Substanzen im Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Verfahren [26-28] und wurde u.a. im Nutzenbewertungsverfahren zu Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen [29] anerkannt.

Die Kombination aus einem gemessenen niedrigen (siehe oben) Blutzuckerwert und gleichzeitig vorhandenen hypoglykämischen Symptomen erlaubt, auch in unverblindeten Studien, eine valide Aussage über das Risiko für das Auftreten einer nicht-schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämie unter den untersuchten Therapien zu treffen.

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich

Patientenrelevanz: Nächtliche Hypoglykämien stellen ein separat zu betrachtendes patientenrelevantes Ereignis dar. Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann dieser in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden. Dies steht im Gegensatz zu nächtlich auftretenden Hypoglykämien, bei denen der Patient einer Hypoglykämie praktisch ausgeliefert ist und keine Möglichkeit hat, angemessen zu reagieren. Bei einer gleichzeitig vorliegenden gestörten physiologischen Gegenreaktion kann zudem der Aufwachreiz beeinträchtigt sein und der Patient ist einer nächtlichen Hypoglykämie umso länger ausgesetzt [30].

Zwei wichtige Faktoren für die Entstehung von nächtlichen Hypoglykämien sind der physiologische circadiane Insulinbedarf und die Variabilität der Insulinwirkung. In der Nacht sind Schwankungen des Insulinbedarfs ausgeprägter als tagsüber [31] und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen [32, 33]. Gründe für die Variabilität des nächtlichen Insulinbedarfs können körperliche Aktivität im Tagesverlauf (7-11 Stunden nach 45 Minuten (min.) körperlicher Aktivität besteht erhöhter Glucosebedarf [34]) sowie der Genuss von Alkohol am Abend sein [35]. Der Einfluss von ggf. zum Abendessen verabreichten Bolusinsulins als Faktor für das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien ist vernachlässigbar: Bereits nach drei bis fünf Stunden klingt [36] die Wirkung von Bolusinsulin ab. Um die Sicherheit eines lang wirksamen Basalinsulins mit Hinblick auf die Nebenwirkung „Hypoglykämie“ zu untersuchen, ist daher das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien gesondert zu betrachten.

Operationalisierung: Die Grundlage für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ war die gleiche Operationalisierung wie von „nicht-schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien“ (Plasmaglucosewert < 56 mg/dL oder Blutglucose < 50 mg/dL und gleichzeitig vorhandene hypoglykämische Symptome), jedoch nur im in allen Insulin degludec-Studien a priori definierten Zeitraum von 00:01-05:59 Uhr (beide Erhebungszeiten inklusive (inkl.). Grundlage für die Auswertungen waren alle Hypoglykämien, die auf dem diesbezüglichen Prüfbogen erfasst wurden und keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren.

Validität: Eine präzise Definition liegt für nächtliche Hypoglykämien derzeit nicht vor [37]. In anderen klinischen Studien [37] und in entsprechenden Angaben in Konsensus-Statements bzw. in Empfehlungen zur Nutzung von kontinuierlichen Glucosemessgeräten [38, 39], werden nächtliche Hypoglykämien auf einen Zeitraum beschränkt, nämlich von Mitternacht bis 06:00 Uhr in der Früh, erfasst.

Des Weiteren ist der in den Insulin degludec-Studien gewählte Zeitbereich vor dem Hintergrund des internationalen Charakters der Studien (unterschiedliche typische Zeiten für die Abendmahlzeit zwischen den Ländern und Minimierung des Einflusses einer späten Abendmahlzeit) adäquat gewählt und steht im Einklang mit den oben genannten internationalen Standards.

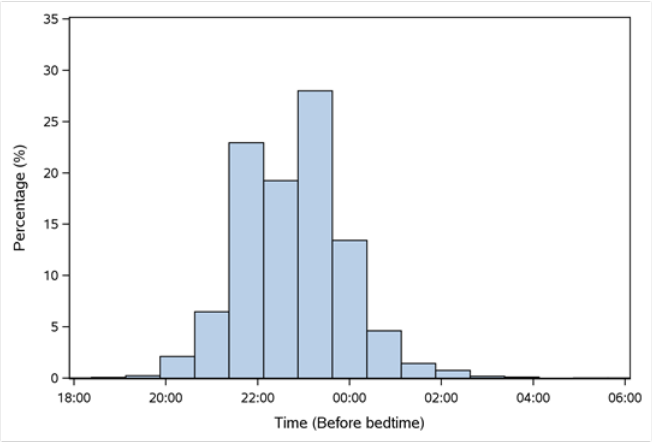
Der gewählte Zeitraum von 00:01-05:59 Uhr (beide Erhebungszeiten inkl.) stellt somit einen klar definierten, vereinbarten, v.a. für internationale Studien adäquat gewählten und zwischen verschiedenen Studien vergleichbaren Zeitraum dar, der a priori festgelegt wurde.

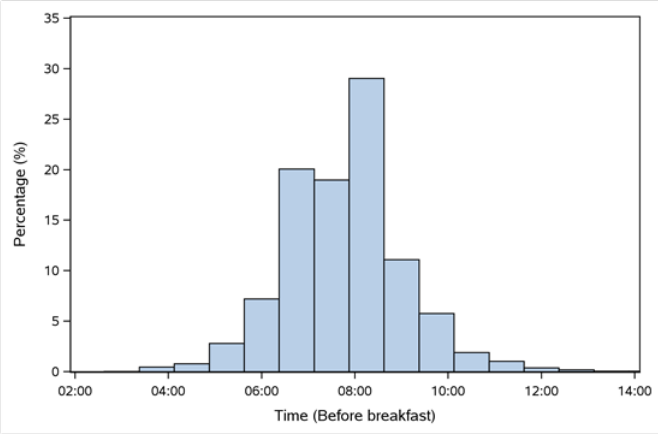
Um die oben begründete Validität der gewählten Operationalisierung der nächtlichen Hypoglykämien (00:01-05:59 Uhr, beide Erhebungszeiten inkl.) zusätzlich im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung zu überprüfen, wurden die mittleren Erhebungszeiten der Blutzuckerselbstmessungen aller Patienten aus allen für das vorliegende Nutzendossier relevanten Studien[8] sowohl vor dem Schlafengehen als auch vor dem Frühstück gemäß in der jeweiligen Studie erfasstem 9-Punkte-Profil (Messung des Blutzuckerspiegels zu neun festgelegten Erhebungszeiten [jeweils vor dem Frühstück, Mittagessen, Abendessen sowie 90 min. danach, vor dem Schlafengehen, um 04:00 Uhr morgens und vor dem Frühstück am Folgetag] pro Tag) ermittelt. Die 9-Punkte-Profile wurden, je nach Studiendauer, 4- bis 6-mal im Laufe der Studie erhoben. Das Zeitfenster „zwischen Schlafengehen nach der Abendinjektion und Aufstehen am Morgen/vor der morgendlichen Injektion“ stellt eine laut G-BA „allgemein gebräuchliche Definition“ [40] dar. Die Ergebnisse der oben genannten Analysen der Erhebungszeiten der Blutzuckerselbstmessungen anhand der 9-Punkte-Profile sind in Tabelle 4-6 und Abbildung 1 präsentiert.

[8] Ausgenommen Studie EX1250-4080 (siehe Modul 4C), da in dieser Studie keine Erhebungszeiten für die Blutzuckerselbstmessung erfasst wurden.

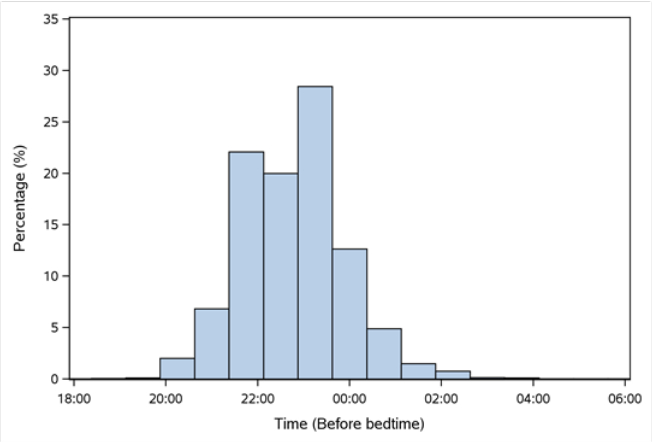
Tabelle 4-6: Erhebungszeiten der Blutzuckerselbstmessungen über alle im Anwendungsgebiet A und B für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

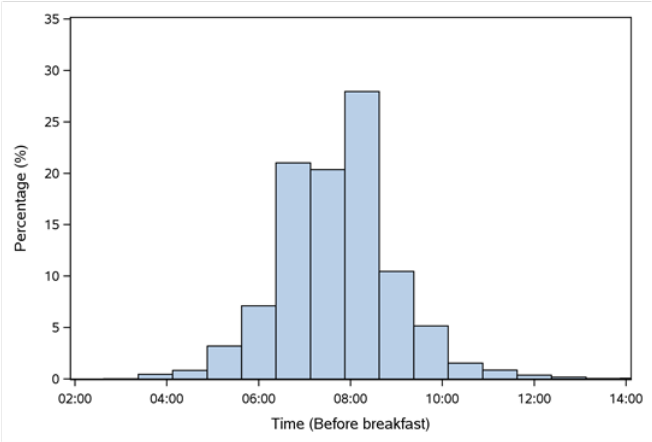
Blutzuckerselbstmessungen aus den Studien von	**Erhebungszeit der Blutzuckerselbstmessung**							
	N	**Vor dem Schlafengehen**			**N**	**Vor dem Frühstück**		
		Mittelwert	**Median**	**95. Perzentil**		**Mittelwert**	**Median**	**95. Perzentil**
Anwendungsgebiet A und B (Studien NN1250-3579/ -3643/-3587/-3672/-3668/ -3582/-3667/-3998)	24.812	~22:48 Uhr	~22:48 Uhr	~00:39 Uhr	53.916	~07:46 Uhr	~07:50 Uhr	~05:50 Uhr
Anwendungsgebiet A (Studien NN1250-3579/ -3643/-3587/-3672)	11.944	~22:48 Uhr	~22:48 Uhr	~00:44 Uhr	26.680	~07:43 Uhr	~07:44 Uhr	~05:45 Uhr





Anteil der Blutzuckerselbstmessungen zur jeweiligen Erhebungszeit aus den Studien der Anwendungsgebiete A und B





Anteil der Blutzuckerselbstmessungen zur jeweiligen Erhebungszeit aus den Studien des Anwendungsgebiets A

Abbildung 1: Verteilung der Anteile der Blutzuckerselbstmessungen zur jeweiligen Erhebungszeit

Den obigen Auswertungen der Anteile der Blutzuckerselbstmessungen zur jeweiligen Erhebungszeit ist zu entnehmen, dass 95 % aller Blutzuckerselbstmessungen vor dem Schlafengehen um circa (ca.) 00:39 Uhr bzw. ca. 00:44 Uhr oder davor durchgeführt wurden. Dies bedeutet, dass die Patienten vor den genannten Uhrzeiten noch wach waren. Weiterhin wurden 95 % der Blutzuckerselbstmessungen vor dem Frühstück um ca. 05:50 Uhr bzw. 05:45 Uhr oder danach durchgeführt. Dies zeigt, dass die Patienten nach den genannten Erhebungszeiten bereits wieder wach waren.

Die Ergebnisse dieser Auswertungen bestätigen somit, dass das vom G-BA als „allgemein gebräuchliche Definition“ bezeichneten Zeitintervall von „zwischen Schlafengehen nach der Abendinjektion und Aufstehen am Morgen/vor der morgendlichen Injektion“ [40] zur Ermittlung nächtlicher Hypoglykämien nahezu vollständig durch den in den Studien zu Insulin degludec a-priori definierten Zeitraum von 00:01-05:59 Uhr abgebildet wird. Die Verwendung einer Operationalisierung für nächtliche Hypoglykämien über den Zeitraum 00:01-05:59 Uhr kann daher als valide betrachtet werden.

Schwere Hypoglykämien

Patientenrelevanz: Neben nicht-schweren Hypoglykämien stellen gerade schwere Hypoglykämien ein für die betroffenen Patienten einschneidendes Ereignis dar. Sie sind unmittelbar lebensbedrohend und gelten als besonders angstauslösend, da sie mit einem Verlust der Selbstkontrolle einhergehen und nicht ohne die Hilfe Dritter behandelbar sind (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Schwere Hypoglykämien sind somit als patientenrelevantes Ereignis anzusehen.

Operationalisierung:

Schwere Hypoglykämien wurden für die vorliegende Nutzenbewertung post-hoc folgendermaßen definiert: Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurden (im Weiteren bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (SUE)“). Grundlage für die Auswertungen waren alle Hypoglykämien, die auf dem Hypoglykämie-Prüfbogen erfasst und zudem als schwerwiegendes unerwünschtes Ereigniss dokumentiert wurden.

Treatment emergent: Hypoglykämisches Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als sieben Tage nach dem letzten Tag der randomisierten Behandlung.

Validität:

In den beiden Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 wurde post-hoc auf Empfehlung der FDA eine externe, verblindete Adjudizierung schwerer Hypoglykämien vorgenommen. Für diesen retrospektiven Prozess standen lediglich die Fallbeschreibungen aus den berichteten SUEs sowie MESI und die Daten des Hypoglykämie-Prüfbogens zur Verfügung. Insgesamt hat die Klassifikation durch die externe Adjudizierung die ursprüngliche, durch den Prüfarzt vorgenomme Klassifikation, bestätigt [41].

Aufgrund des post-hoc Charakters und den damit verbundenen limitierten Prüfungsmöglichkeiten im Adjudizierungsprozess, sowie der Tatsache, dass nicht alle für dieses Anwendungsgebiet relevanten Studien eine Adjudizerung schwerer Hypoglykämien durchlaufen haben, wird zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnise zwischen den Studien dieses Anwendungsgebietes auf die Auswertung adjudizierter Ereingisse verzichtet. Da im Adjudizierungsprozess die ursprünglich durch den Prüfarzt vorgenomme Klassifkation bestätigt wurde, ist von keiner Fazit relevanten Änderung auszugehen.

Um eine bestmögliche Annäherung an die laut G-BA notwendige medizinische Fremdhilfe als Kriterium für schwere Hypoglykämien zu ermöglichen, werden für die Studien NN1250-3579, NN1250-3643, NN1250-3587, NN1250-3672 nur solche Ereignisse dargestellt, die das Kriterium „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ erfüllen. Der G-BA hat schwere Hypoglykämien wie folgt definiert: „Spezifischer sind Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z.B . die Gabe von Glucose (intravenös) oder Glucagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten [1].“ Daher ist die oben beschriebene Operationalisierung als valide anzusehen.

Weitere Endpunkte bezüglich unerwünschter Ereignisse (unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Allergische Reaktion, Reaktionen an der Injektionsstelle, Lipodystrophie, peripheres Ödem, Neoplasien, Medikationsfehler, diabetische Retinopathie, periphere Neuropathie, Hyperglykämie))

Patientenrelevanz: Die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ (als Teilmenge aller unerwünschten Ereignisse) stellen regelhaft darzustellende Endpunkte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dar (siehe zum Beispiel (z.B.) [9, 10]]. Sie bilden die Zielgröße „Verringerung von Nebenwirkungen“ aus der AM-NutzenV [3] unmittelbar ab. Da in dem Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z.B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten sein können, wird dieser lediglich ergänzend dargestellt.

Operationalisierung „Unerwünschte Ereignisse“: Jedes ungünstige bzw. unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich z.B. eines unregelmäßigen Laborbefundes), jedes Symptom oder jede Krankheit, die zeitgleich mit der Anwendung eines Arzneimittels auftraten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und dem Auftreten des Zeichens/Symptoms/Krankheit angenommen wurde. Dies schloss Ereignisse ab der ersten studienbezogenen Maßnahme ein, sobald der Patient die schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet hat. Hypoglykämien, die keine SUEs oder Adverse Event of Special Interest (AESI) waren, wurden nicht als „unerwünschtes Ereignis“ erfasst.

Gemäß G-BA Beratung [1] wurden ergänzend „unerwünschte Ereignisse“ und „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT) sowie nach Schweregrad dargestellt (siehe Anhang 4-H und Anhang 4-I). Für diese Darstellung wurden unerwünschte Ereignisse vereinheitlicht und aktualisiert auf MedDRA Version 19.0.

Operationalisierung „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“: Jedes Ereignis, auf das einer der folgenden Punkte zutraf, wurde als SUE definiert:

- Tod
- lebensbedrohliche Situation
- Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- bleibende oder schwerwiegende Behinderung/Invalidität
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler
- bedeutsames medizinisches Ereignis, das weder den Tod oder eine Hospitalisierung zur Folge hatte noch lebensbedrohlich war, aber (nach angemessener Einschätzung des behandelnden Arztes) den Patienten gefährden konnte und eine Behandlung erforderlich machte, um eines der oben erwähnten Ereignisse zu verhindern.

Operationalisierung „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“: Da für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ definitionsgemäß bei dem Patienten ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten sein musste, gelten für diesen Endpunkt die entsprechenden obigen Angaben zu unerwünschten Ereignissen (siehe diesbezügliche Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts „unerwünschte Ereignisse“). Die Gründe, die bei einem Patienten zum Studienabbruch führten, wurden in der Studie erfasst.

Operationalisierung „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“: Die Endpunkte bezüglich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („Allergische Reaktion“; „Reaktionen an der Injektionsstelle“; „Lipodystrophie“; „Peripheres Ödem“; „Neoplasien“; „Medikationsfehler“; „Diabetische Retinopathie“; „Periphere Neuropathie“; „Hyperglykämie“) wurden mittels Standardised MedDRA-Queries (SMQs) ausgewertet. Die dem SMQ zugrundeliegenden PT sind aus Gründen der Lesbarkeit in Anhang 4-G hinterlegt.

Die Auswahl der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte gemäß G-BA Beratung [1] sowohl für den Interventions- (Insulin degludec) als auch für den Vergleichsarm (Insulin glargin) basierend auf den Fachinformationen [2, 42] und dem European Public Assessment Report (EPAR) bzw. der Scientific discussion [43, 44]. Die Ergebnisse bezüglich dieser UE wurden post-hoc aus den Studiendaten ermittelt.

Die in den oben genannten Unterlagen angegebenen Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse basieren teilweise auf im Vergleich zum Studienbericht aktuelleren MedDRA-Versionen bzw. SMQs. Somit wurden für die vorliegenden post-hoc Analysen die MedDRA-Versionen umkodiert (Version 19.0) und zugehörige aktuelle SMQs bzw. EPAR-konforme SMQs („Allergische Reaktion“, „Diabetische Retinopathie“) verwendet, um den oben genannten Anforderungen des G-BA an die Auswertung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gerecht zu werden.

Hierdurch ergaben sich Abweichungen im Vergleich zu den im Studienbericht angegebenen Ergebnissen für diese Endpunkte, die jedoch ohne weitere Konsequenz bezüglich der Bewertung des Zusatznutzens blieben.

Validität: Die Erfassung und Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgte basierend auf internationalen Standards gemäß MedDRA und ist somit valide.

Die Datensätze bezüglich „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden vereinheitlicht und aktualisiert auf MedDRA Version 19.0. Dies ermöglicht sowohl eine konsistente Auswertung der Daten über alle eingeschlossenen Studien hinweg als auch die vergleichende und zusammenfassende Bewertung aller Ergebnisse bezüglich unerwünschter Ereignisse (siehe hierzu auch durchgeführte Meta-Analysen, Abschnitt 4.2.5.3)

Aufgrund einer möglichen Doppelzählung von Ereignissen (Hypoglykämien als unerwünschte Ereignisse) wurden die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ jeweils ohne Hypoglykämien im Rahmen von Sensitivitätsanalysen dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Gemäß G-BA Beratung [1] wurden ergänzend „unerwünschte Ereignisse“ und „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach SOC/PT sowie nach Schweregrad dargestellt (siehe Anhang 4-H und Anhang 4-I). Für diese Darstellung wurden unerwünschte Ereignisse vereinheitlicht und aktualisiert auf MedDRA Version 19.0.

4.2.5.2.3 Statistische Methoden

Für **dichotome Endpunkte** (Unerwünschte Ereignisse wie z.B. Hypoglykämien) wurden die nicht-adjustierten Effektmaße Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) berechnet. Lag die minimale Anzahl Patienten mit Ereignis oder ohne Ereignis bei ≤ 5 und die Summe aus Anzahl Patienten mit Ereignis und ohne Ereignis ≤ 100, wurde der p-Wert mittels exaktem Test nach Barnard berechnet, in allen anderen Fällen, mittels exaktem Test nach Fisher.

Das Auftreten von Hypoglykämien ist kausal mit der Insulintherapie verknüpft. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien unter einer Insulintherapie gibt es zwei unterschiedliche Perspektiven, die aus Patientensicht relevant sind und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet werden:

a) Betrachtung des Risikos, (mindestens) ein hypoglykämisches Ereignis zu erleiden. Dieses Risiko wird abgebildet durch das statistische Effektmaß *Relatives Risiko* (RR).

b) Betrachtung der Ereignisrate, die ausdrückt, wie häufig die Patienten Hypoglykämien im betrachteten Zeitraum erleben (= wiederholt auftretende, rezidivierende Hypoglykämien). Das Verhältnis dieser Hypoglykämie-Ereignisraten der untersuchten Insuline wird durch das statistische Effektmaß *Rate Ratio* ausgedrückt.

Da jede Hypoglykämie ein Risiko für den Patienten und sein Umfeld darstellt [11], ist es für den Patienten relevant, ob unter einer bestimmten Insulintherapie ein höheres oder niedriges Risiko besteht, eine Hypoglykämie zu erleiden. Rezidivierende Hypoglykämien stellen ein erhöhtes Risiko für den Patienten dar, da diese z. B. das Entwickeln einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung oder kognitive Einschränkungen begünstigen [45-47]. Daher ist es für Patienten, die unter rezidivierenden Hypoglykämien leiden, von hoher Relevanz, wiederholt auftretende Hypoglykämien zu vermeiden. Je nach Patientenperspektive ist somit das RR oder das Rate Ratio das Maß, das, bei statistisch signifikanten Ergebnissen, die Ableitung eines Zusatznutzens/Schadens für den Endpunkt Hypoglykämien unter einer Insulintherapie begründet. Hypoglykämien wurden daher zusätzlich wie folgt ausgewertet: Negativ-Binomial-Regression mit einer Log-Link-Funktion, dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset und mit Behandlung, antidiabetischer Behandlung zum Screening, Geschlecht und Region als fixe Faktoren sowie Alter als Kovariate.

Kontinuierliche Endpunkte wurden mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) mit Visite, Behandlung, antidiabetischer Behandlung zum Screening, Geschlecht und Region als fixe Faktoren, sowie Alter und Wert zu Studienbeginn als Kovariaten. Das Modell enthält weiterhin die Visite und die Interaktion zwischen Visite und allen erklärenden Variablen (außer Visite). Hierfür wurde eine „banded“ Toeplitz Kovarianzmatrix mit 4 Parametern verwendet, die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Satterthwaite geschätzt.

In den ursprünglichen, für den Studienbericht verwendeten MMRM-Analysen (dort als Sensitivitätsanalysen/post-hoc Analysen durchgeführt, ausgenommen NN1250-3998), wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix eingesetzt. Die Studien des Anwendungsgebietes A umfassen relativ wenige Patienten bei einer gleichzeitig relativ hohen Anzahl von Visiten. Zudem wurden für die meisten Studien des Anwendungsgebietes A Subpopulationen ausgewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) und diese zusätzlich in Subgruppen aufgeteilt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Somit ist den MMRM-Analysen der Studien des Anwendungsgebietes A ein erhöhtes Risiko für Konvergenzprobleme inhärent. Um die Wahrscheinlichkeit für die Konvergenz der MMRM-Analysen des Anwendungsgebietes A zu erhöhen und folglich für die Nutzenbewertung interpretierbare Werte zu erhalten, wurde daher eine Toeplitz Kovarianzmatrix für die post-hoc Dossierauswertungen eingesetzt.

Zur Bewertung der klinischen Relevanz wurde das Effektmaß Hedges' g[9] [48] berechnet. Lag das zugehörige Konfidenzintervall (KI) vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, wurde davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt [48].

Auswertung von Extensionsstudien

Die zu den Extenssionsstudien berichteten Ergebnisse wurden ausgewertet als „Hauptstudie + Extensionsstudie".

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.

[9] $Hedges'\ g = \frac{mean_1 - mean_2}{\sqrt{\frac{(n_1-1)s_1{}^2+(n_2-1)s_2{}^2}{n_1+n_2-2}}}\left(1-\frac{3}{4(n_1+n_2)-9}\right)$; 95%-KI = $Hedges'\ g \pm 1.96\sqrt{\frac{n_1+n_2}{n_1 n_2}+\frac{Hedges'\ g^2}{2(n_1+n_2)}}$

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[10] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[11] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[12] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die Ergebnisse der im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossenen Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 wurden meta-analytisch zusammengefasst. Die Studien waren hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen für die Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse geeignet und weisen eine ausreichende medizinische und methodische Vergleichbarkeit auf (siehe Patientencharakteristika und Studienbeschreibungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sowie Operationalisierung der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2.2).

[10] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[11] *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.*
[12] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Die Studie NN1250-3587 hatte eine Studiendauer von 26 Wochen, die Studie NN1250-3672 - von 26 Wochen und die Studie NN1250-3579 - von 52 Wochen. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien bezüglich Studiendauer zu gewährleisten, wurde die zur Studie NN1250-3579 zugehörige Extensionsstudie NN1250-3643 (weitere 52 Wochen) nicht in die Meta-Anlayse eingeschlossen. Aufgrund der zwischen den Studien NN1250-3579 und NN1250-3643 konsistenten Ergebnisse wird jedoch davon ausgegangen, dass dies in der Gesamtsicht ohne fazitrelevante Konsequenz bleibt.

Grundlage für die Meta-Analysen waren die als primär für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen und dargestellten (Sub-)Populationen einer jeden Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Gemäß IQWiG-Methodenpapier [48] sind Meta-Analysen unter der Annahme eines festen Effekts ausreichend, sofern ausreichend Informationen vorliegen, dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind. Dies kann bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossenen Studien angenommen werden (siehe Ergebnisse der Einzelstudien, Tabelle 4-390). Zudem stoßen Meta-Analysen mit zufälligen Effekten im Fall sehr weniger Studien (weniger als 5) an ihre Grenzen [48], sodass ein Modell mit festen Effekten oder eine qualitative Zusammenfassung in Erwägung gezogen werden sollte. Diesen Ausführungen folgend wurden die Meta-Analysen in diesem Anwendungsgebiet auf Basis von Modellen mit festen Effekten (inverse Varianz) gerechnet.

Die für eine Meta-Analyse notwendigen Verhältnismaße für dichotome Endpunkte wurden aus den Zahlen der Patienten mit Ereignis und den Umfängen der Behandlungsarme berechnet. Die fehlende Standardabweichung (SD) wurde für kontinuierliche Maße aus dem Standardfehler (SE) bzw. dem Konfidenzintervall des Mittelwerts und dem Stichprobenumfang (Zahl der Patienten in der Auswertung N) berechnet: SD = SE multipliziert mit Wurzel (N); der fehlende SE wurde aus dem 95 %-KI berechnet: SE = (oberer Grenzwert minus unterer Grenzwert) dividiert durch das dem Konfidenzintervall entsprechende Quantil der z-Verteilung.

Bei kontinuierlichen Variablen wurde die Mittelwertdifferenz (MWD), ggf. in standardisierter Form als Hedges‘ g, als Effektmaß eingesetzt.

Bei dichotomen Variablen und Zählgrößen wurden die Meta-Analysen über den Effektmaßen RR bzw. Rate Ratio durchgeführt. Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden zusammenfassend mittels Forest Plots dargestellt. Daraufhin wurde die Heterogenität der Studienergebnisse anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität eingeschätzt. Bei einem p-Wert der Q-Statistik < 0,05 wurde in der Regel auf die Darstellung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts verzichtet. Gegebenenfalls wurde bei deutlichen und gleichgerichteten Effekten von einzelnen Studien gleichwohl ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet.

Sofern in einer der beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis auftrat, wurde ein Korrekturwert in Höhe von 0,5 in allen Zellen der 4-Felder-Tafel addiert (gilt für Analysen mit RR). Sofern in Studien in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis bei einem Endpunkt auftrat, wurden die Ergebnisse dieser Studien bei der Meta-Analyse zu diesem Endpunkt nicht berücksichtigt. Für den Fall, dass in keiner der betrachteten Studien in einer der Behandlungsgruppen Ereignisse auftraten, war eine meta-analytische Zusammenfassung nicht durchführbar.

Bei den durchgeführten Meta-Analysen zeigten sich keine Heterogenitäten (definiert als p-Wert der Q-Statistik < 0,05). Ausnahme: Hedges'g für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)".

Für Subgruppenanalysen im Rahmen von Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.5.

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.

Zur Bestätigung der Validität der primären Analysen der unten genannten Endpunkte wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die nachfolgend beschrieben werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Zur Vermeidung von Doppelzählungen hypoglykämischer Ereignisse wurden die oben genannten Endpunkte ohne hypoglykämische Ereignisse (SMQ „Hypoglycaemia"[13]) ausgewertet. Diese Sensitivitätsanalysen werden bezeichnet als „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)" und „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)".

[13] Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Blood glucose decreased; Hyperinsulinaemic hypoglycaemia; Hypoglycaemia; Hypoglycaemia neonatal; Hypoglycaemia unawareness; Hypoglycaemic coma;

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

In den einzelnen in diesem Anwendungsgebiet betrachteten Studien zu Insulin degludec waren keine Subgruppenanalysen vorab definiert bzw. geplant. Daher wurden Subgruppenanalysen zu den in das Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkten post-hoc durchgeführt.

Hypoglycaemic encephalopathy; Hypoglycaemic seizure; Hypoglycaemic unconsciousness; Neuroglycopenia; Shock hypoglycaemic.

Für Endpunkte bzw. andere Operationalisierungen von Endpunkten, die im Rahmen von Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.4) bzw. nur ergänzend betrachtet wurden, wurden im vorliegenden Dokument keine Subgruppenanalysen präsentiert, da sie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Entsprechend wurde bezüglich der Komponenten kombinierter Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) verfahren.

Um den oben genannten Vorgaben der Dossiervorlage zu entsprechen, wurden die in das Dossier eingeschlossenen patientenrelevante Endpunkte (Ausnahme siehe oben) bezüglich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Diese sind, nebst einer Begründung für die Wahl der Trennpunkte, in der folgenden Tabelle 4-7 dargestellt:

Tabelle 4-7: Übersicht zu untersuchten Subgruppenmerkmalen sowie Begründung für Trennpunkte

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Ausprägungen des Subgruppenmerkmals**	**Begründung für die Wahl der Trennpunkte**
Alter	• < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre	(ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [49].
Geschlecht	• Männlich • Weiblich	-
HbA_{1c}-Kategorie	• < 8 % • ≥ 8 %	Vorschlag IQWiG bezüglich Subgruppenanalysen basierend auf HbA_{1c}-Ausgangswerten [50]
Rasse[a]	• Weiß • Nicht-weiß	Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext. Bezüglich des Subgruppenmerkmals „OECD-Land“ wurde auf das Vorgehen des IQWiG in [51] und in [52] abgestellt. Die überwiegend europäischen OECD-Länder, darunter auch Deutschland, nehmen untereinander zahlreiche Abstimmungen zu fast allen Politikbereichen vor. Sie haben ein hohes Pro-Kopf-Einkommen und verfügen über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Seit 2003 wird über ausgewählte Qualitätsindikatoren der gesundheitlichen Versorgung eine gemeinsame Berichterstattung innerhalb der OECD angestrebt. Somit ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse aus OECD-Ländern auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.
Region	• Europa • Nicht-Europa	
OECD-Land	• ja • nein	
Anzahl OAD zum Screening	• 1 OAD • ≥ 2 OAD	Abbildung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums gemäß Dossiervorlage. Die Wahl der Trennpunkte ist angelehnt an die Angaben zur Vortherapie im jeweiligen Studienbericht.
a: In Studie NN1250-3672 gab es insgesamt 5 Patienten, die bezüglich des Merkmales „Rasse“ nicht kategorisiert werden konnten. Im Rahmen der Subgruppenanalysen bezüglich des Merkmales „Rasse“ blieben diese 5 Patienten unberücksichtigt. In den sonstigen Analysen sind die Patienten jedoch enthalten.		

Die p-Werte der Interaktionstests wurden, je nach Analyseart, wie folgt ausgewertet:

- Dichotome Endpunkte: Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR.
- Hypoglykämien: Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test für die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung.
- Kontinuierliche Endpunkte: F-Test für die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung. Die Freiheitsgrade des Nenners wurden nach der Methode von Satterthwaite berechnet.

Die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen erfolgte in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des IQWiG [48], wobei ein zum Niveau $\alpha = 0{,}05$ signifikantes Ergebnis eines Interaktionstests als Vorliegen einer Effektmodifikation gewertet wurde.

Im vorliegenden Dossier werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests pro Endpunkt und Subgruppenmerkmal dargestellt. Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Modul nur für solche Endpunkte dargestellt, für die sich rechnerisch eine Effektmodifikation ergab ($p < 0{,}05$).

Im vorliegenden Dokument wurden Subgruppenanalysen zu denjenigen (Sub-)Populationen dargestellt, die als primär für die Nutzenbewertung relevant eingestuft wurden (siehe Abschnitte 4.3.1.1.4 und 4.3.1.2.1).

Subgruppenanalysen im Rahmen von Meta-Analysen

Die Methodik der im Rahmen der Meta-Analysen durchgeführten Subgruppenanalysen entsprach derjenigen aus Abschnitt 4.2.5.3. Die Heterogenität zwischen den untersuchten Subgruppen wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier [48] anhand des p-Werts der Q-Statistik mit einem Schwellenwert in Höhe von < 0,05 beurteilt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[14]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[15], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[16] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[17], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[18].

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[19].

---

[14] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[15] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[16] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[17] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[18] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[19] *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.*

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da zur Beantwortung der Fragestellung bereits direkt vergleichende Studien vorliegen (Tabelle 4-11).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
EX1250-4080	nein	ja	abgeschlossen	2,5 Jahre	Insulin degludec (100 E/mL) Insulin glargin (100 E/mL)
NN1250-1836	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Insulin degludec (900 nmol/mL) OD + Metformin Insulin degludec (600 nmol/mL) OD + Metformin Insulin degludec (900 nmol/mL) 3W + Metformin Insulin glargin (100 E/mL) OD + Metformin
NN1250-3569	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Insulin degludec (600 nmol/mL) + Insulin aspart Insulin detemir (100 E/mL) + Insulin aspart
NN1250-3579	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer Insulin glargin (100 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer
NN1250-3580	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) + 1-2 OAD Sitagliptin + 1-2 OAD

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
NN1250-3582	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) + Insulin aspart ± OAD Insulin glargin (100 E/mL) + Insulin aspart ± OAD
NN1250-3586	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) + OAD Insulin glargin (100 E/mL) + OAD
NN1250-3587	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) + Metformin Insulin glargin (100 E/mL) + Metformin
NN1250-3643	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer Insulin glargin (100 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer
NN1250-3667	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) + Insulin aspart ± OAD Insulin glargin (100 E/mL) + Insulin aspart ± OAD
NN1250-3668	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec Flex (100 E/mL) ± OAD Insulin degludec (100 E/mL) OD ± OAD Insulin glargin (100 E/mL) ± OAD

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
NN1250-3672	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (200 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer Insulin glargin (100 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer
NN1250-3718	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (200 E/mL) 3W + Metformin ± DPP-IV Hemmer Insulin glargin (100 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer
NN1250-3724	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (200 E/mL) 3W + Metformin ± DPP-IV Hemmer Insulin glargin (100 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer
NN1250-3846	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) (einfacher Titrationsalgorithmus) + Metformin Insulin degludec (100 E/mL) (schrittweiser Titrations-algorithmus) + Metformin
NN1250-3923	nein	ja	abgeschlossen	22 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) + OAD Insulin degludec (200 E/mL) + OAD
NN1250-3943	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Insulin degludec (200 E/mL) + Metformin Insulin glargin (100 E/mL) + Metformin

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
NN1250-3944	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) + Liraglutid + Metformin Placebo + Liraglutid + Metformin
NN1250-3948	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) + Insulin aspart + Metformin Insulin degludec (100 E/mL) + Liraglutid + Metformin Insulin degludec + Metformin
NN1250-3998	nein	ja	abgeschlossen	32 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) ± OAD Insulin glargin (100 E/mL) ± OAD
NN1250-4060	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) (fixe Dosierung, schrittweise Titration) Insulin degludec (100 E/mL) (flexible Dosierung, schrittweise Titration) Insulin degludec (100 E/mL) (fixe Dosierung, einfache Titration) Insulin degludec (100 E/mL) (flexible Dosierung, einfache Titration)

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
NN1250-4242	nein	ja	abgebrochen	entfällt	Insulin degludec (200 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer Insulin glargin (300 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer
NN1250-4252	nein	ja	laufend	28 Wochen	Insulin degludec (200 E/mL) ± OAD Insulin glargin (300 E/mL) ± OAD
NN1250-4256	nein	ja	abgebrochen	entfällt	Insulin degludec (200 E/mL) + Insulin aspart Insulin glargin (300 E/mL) + Insulin aspart
NN1250-3906	nein	ja	abgebrochen	entfällt	Insulin degludec (200 E/mL) 3W Sitagliptin
NN1250-3847	nein	ja	abgebrochen	entfällt	Insulin degludec (200 E/mL) 3W (einfacher Titrations-algorithmus) + Metformin Insulin degludec (200 E/mL) 3W (schrittweiser Titrations-algorithmus) + Metformin
NN9068-3912	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL)/Liraglutid + Metformin Insulin degludec (100 E/mL) + Metformin

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
NN9068-3697	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Liraglutid + Metformin ± Pioglitazon Insulin degludec (100 E/mL) + Metformin ± Pioglitazon Insulin degludec (100 E/mL)/Liraglutid + Metformin ± Pioglitazon
NN9068-3697EXT	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Liraglutid + Metformin ± Pioglitazon Insulin degludec (100 E/mL) + Metformin ± Pioglitazon Insulin degludec (100 E/mL)/Liraglutid + Metformin ± Pioglitazon
NN9068-4184	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL)/Liraglutid + Metformin Insulin degludec (100 E/mL) + Metformin
NN9068-4183	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL)/Liraglutid + OAD Insulin degludec (100 E/mL) + OAD Liraglutid + OAD
NN-9068-4166	nein	ja	laufend	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL)/ Liraglutid Insulin degludec (100 E/mL)

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
NN-9068-4148	nein	ja	laufend	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL)/Liraglutid Insulin degludec (100 E/mL) Liraglutid
NN5401-3996	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL)/aspart ± OAD Insulin degludec (100 E/mL) + Insulin aspart ± OAD
NN5401-4003	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL)/aspart + Insulin aspart ± OAD Insulin degludec (100 E/mL) + Insulin aspart ± OAD
NN1218-4113	nein	ja	laufend	26 Wochen	Faster aspart + Insulin degludec (100 E/mL) ± Metformin NovoRapid®/NovoLog® + Insulin degludec (100 E/mL) ± Metformin
Investigator Initiated Studies (IIS) mit Insulin degludec					
U1111-1192-2978: S. Atkin: Randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte Studie mit parallelen Studienarmen: „Randomisierte, unverblindet durchgeführte Studie von Insulin degludec versus Insulin glargin (100 E) im Ramadan“	nein	ja	laufend	18 - 28 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) Insulin glargin (100 E/mL)

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
U1111-1190-5520: M. Greenfield: Randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte Studie mit parallelen Studienarmen: „Titration von Insulin degludec unter Verwendung eines mobilen Insulindosiersystems“	nein	ja	laufend	16 Wochen	Insulin degludec (200 E/mL) (Standardtitration) Insulin degludec (200 E/mL) (mobile Titration)
U1111-1194-3347: D. Strain: Randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte Studie mit parallelen Studienarmen: „Die Verwendung von Insulin degludec bei gebrechlichen älteren Patienten mit Diabetes in der institutionellen Pflege“	nein	ja	laufend	6 Monate	Insulin degludec Standardtherapie
U1111-1177-2744: M.B. Christensen & K. Nørgaard: Randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte Studie mit parallelen Studienarmen: „Pilotstudie zur Basal-Bolus-Insulintherapie mit Isulin degludec und Insulin aspart versus Standardtherapie bei nicht kritisch kranken Patienten mit Diabetes Typ 2 unter Verwendung eines papierbasierten Insulinalgorithmus“	nein	ja	laufend	30 Tage	Insulin degludec (100 E/mL) + Insulin aspart Standardtherapie

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
U1111-1185-1178: G.E. Umpierrez: Randomisierte, kontrollierte, unver-blindet durch-geführte Studie mit parallelen Studien-armen: „Randomisierte, kontrollierte Studie, welche IDeg und IGlar (100 E) für die stationäre Therapie und das post-Krankenhausent-lassungsmanage-ment bei medikamentierten und operierten Patienten mit Diabetes Typ 2 vergleicht“	nein	ja	laufend (wird noch nicht rekrutiert)	3 Monate	Insulin degludec + Insulin aspart Insulin glargin (100 E/mL) + Insulin aspart
U1111-1199-8692: W. Lane: „Eine randomisierte, cross-over, unver-blindet durch-geführte Single-Center-Studie, bestehend aus zwei 20-Wochen-Perioden (20 Wochen pro Applikations-methode des Basal-insulins, IDeg bzw. IDeg CSII/Pumpen-therapie); beide Arme in Kombination mit Insulin aspart (als Insulinpumpe)“	nein	nein	laufend (wird noch nicht rekrutiert)	40 Wochen (2 x 20 Wochen)	Insulin degludec + Insulin aspart Insulin degludec (CSII/Pumpentherapie) + Insulin aspart

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-8 hat den Stand 05. Sep. 2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
EX1250-4080[a]	A1, Population
NN1250-1836	A6, Studiendauer
NN1250-3569	A6, Studiendauer
NN1250-3580	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3582	A1, Population
NN1250-3586[b]	A1, Population
NN1250-3667	A1, Population
NN1250-3668	A1, Population
NN1250-3718	A2, Intervention
NN1250-3724	A2, Intervention
NN1250-3846	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3923	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3943	A6, Studiendauer
NN1250-3944	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3948	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3998	A1, Population
NN1250-4060	A1, Population
NN1250-4242	A7, Publikationstyp
NN1250-4252	A7, Publikationstyp
NN1250-4256	A7, Publikationstyp
NN1250-3906	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3847	A2, Intervention
NN9068-3912	A3, Vergleichstherapie
NN9068-3697	A3, Vergleichstherapie
NN9068-3697EXT	A3, Vergleichstherapie
NN9068-4184	A3, Vergleichstherapie
NN9068-4183	A3, Vergleichstherapie
NN-9068-4166	A3, Vergleichstherapie
NN-9068-4148	A3, Vergleichstherapie
NN5401-3996	A1, Population

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
NN5401-4003	A1, Population
NN1218-4113	A3, Vergleichstherapie
Investigator Initiated Studies (IIS) mit Insulin degludec	
U1111-1192-2978	A7, Publikationstyp
U1111-1190-5520	A6, Studiendauer
U1111-1194-3347	A7, Publikationstyp
U1111-1177-2744	A6, Studiendauer
U1111-1185-1178	A6, Studiendauer
U1111-1199-8692	A6, Studiendauer
a: In dieser Studie ist das Kriterium E1 (Population) nicht ausreichend erfüllt. Aufgrund der Bedeutung dieser Studie wird diese in Modul 4C ausführlich dargestellt. b: die Studie wird aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in der relevanten Teilpopulation (Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind) ausgeschlossen: Es sind max. 1,0 % (3 Patienten) im Insulin degludec-Arm und 2,8 % (4 Patienten) im Insulin glargin-Arm. Diese Vorgehensweise entspricht der aktuellen Spruchpraxis des G-BA [53]	

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.

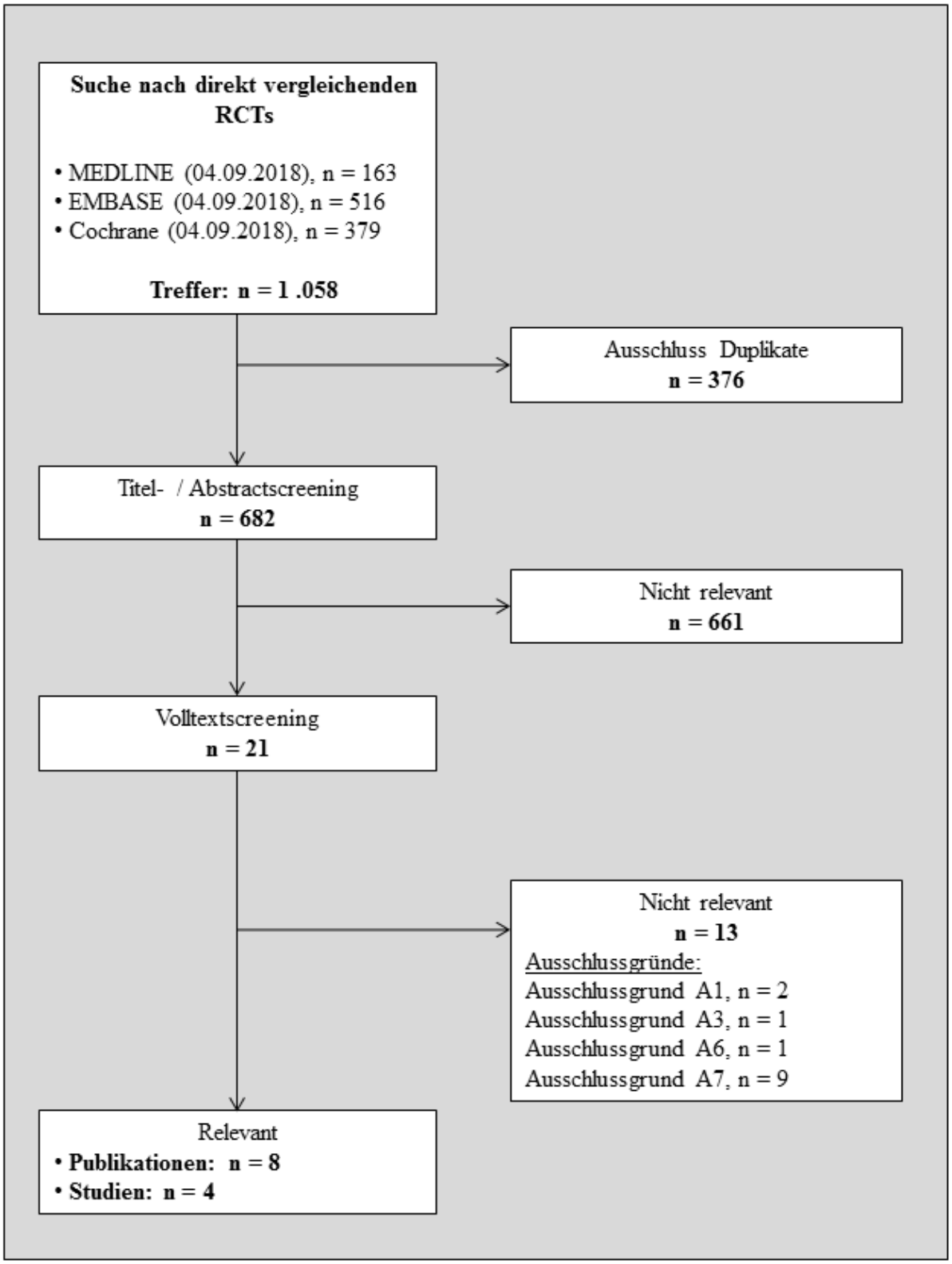


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
NN1250-3579	clinicaltrials.gov [54, 55] ICTRP WHO [56, 57] EU Clinical Trials Register [58, 59] Pharmnet.Bund [60, 61]	ja	ja	abgeschlossen
NN1250-3643	clinicaltrials.gov [54, 55] ICTRP WHO [62] EU Clinical Trials Register [63, 64] Pharmnet.Bund [65, 66]	ja	ja	abgeschlossen
NN1250-3587	clinicaltrials.gov [67, 68] ICTRP WHO [69]	ja	ja	abgeschlossen
NN1250-3672	clinicaltrials.gov [70, 71] ICTRP WHO [72] EU Clinical Trials Register [73, 74]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-10 hat den Stand 04. bzw. 05. Sep. 2018.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-11: 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)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NN1250-3579	ja	ja	nein	ja [75]	ja [54-61]	ja [55, 76]
NN1250-3643	ja	ja	nein	ja [77]	ja [54, 55, 62-66]	ja [55, 78, 79]
NN1250-3587	ja	ja	nein	ja [80]	ja [67-69]	ja [81, 82]
NN1250-3672	ja	ja	nein	ja [83]	ja [70-74]	ja [84, 85]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Studienpool

Dem Beschluss des G-BA vom 15. Feb. 2018 [86] bzw. dem dort genannten Anwendungsgebiet „Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen“ folgend, soll die erneute Nutzenbewertung auf einer dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechenden Datenlage durchgeführt werden. Hierzu gehören auch die bereits für die frühe Nutzenbewertung aus dem Jahr 2014 [53] eingereichten Studien des BEGIN-Studienprogramms. Sämtliche in der vorliegenden Form vorgelegten Daten stellen dahingehend neue Evidenz dar, als dass sich die Aufteilung der Anwendungsgebiete zwischen der vorliegenden Nutzenbewertung (Insulin-Vortherapie-bezogene Aufteilung der Anwendungsgebiete [1]) und der frühen Nutzenbewertung aus dem Jahr 2014 [53] (Regime-bezogene Aufteilung der Anwendungsgebiete) grundlegend geändert hat. Die Beantwortung der jeweiligen Fragestellung im Rahmen der aktuellen Nutzenbewertung von Insulin degludec kann somit nur unter vollständiger Berücksichtigung aller relevanten vorliegenden und entsprechend hier dargestellten Studien erfolgen.

Zum Teil entsprechen die ursprünglichen, gesamten Studienpopulationen der im Anwendungsgebiet eingeschlossenen Studien nur bedingt der zu adressierenden Fragestellung. Daher wurden für diese Nutzenbewertung ggf. Subpopulationen ausgewertet und dargestellt, welche die vorliegende Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) adäquat adressieren. Dies wird nachfolgend für jede der eingeschlossenen Studien beschrieben.

Dargestellte (Sub-)Populationen der Studien NN1250-3579/-3643

Mit mindestens (mind.) 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation

Zu Beginn der Studie NN1250-3579 wurden die Patienten in die beiden Studienarme Insulin degludec + Metformin ± DPP-IV Inhibitor und Insulin glargin + Metformin ± DPP-IV Inhibitor randomisiert. Alle OAD, die die Patienten vor der Studie eingenommen haben, wurden mit Ausnahme von Metformin und DPP-IV Inhibitoren, abgesetzt. Alle Patienten waren insulin-naiv (weitere Angaben zum Design der Studie NN1250-3579 und der zugehörigen Extensionsstudie NN1250-3643, in der die Therapie aus Studie NN1250-3579 fortgesetzt wurde, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Da die Studien NN1250-3579 /-3643 in ihrer ursprünglichen Form nicht für die Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet ist, wurde die folgende Subpopulation der Studie NN1250-3579/-3643 gebildet:

Für die Nachauswertungen sind im hier betrachteten Anwendungsgebiet A laut Niederschrift zum Beratungsgespräch [1] nur diejenigen Patienten zu berücksichtigen, die mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) vorbehandelt waren und die die vom G-BA vorgegebene zVT Humaninsulin + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid; ggf. Humaninsulin erfüllen.

Die Einschränkung der zVT auf Metformin als vom G-BA akzeptiertes OAD - sprich die diesbezügliche Einschränkung des Insulin glargin-Studienarmes - führt zu einer Strukturungleichheit zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Studienarm: Dies hat zur Folge, dass die Aussagekraft des entstehenden Vergleichs „Insulin degludec + Metformin ± DPP-IV Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin“ erheblich beeinträchtigt wäre.

Um sowohl einen adäquaten Vergleich zweier strukturgleicher Studienarme zu gewährleisten, als auch bezüglich der Fragestellung (siehe 4.2.2) geeignete Daten darzustellen, verbleibt somit nur eine dem Insulin glargin-Studienarm entsprechende Einschränkung des Insulin degludec-Studienarms vorzunehmen: Der so entstehende Vergleich lautet „Insulin degludec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin“. Hierbei werden also nur Patienten betrachtet, die in beiden Studienarmen ausschließlich Metformin als OAD erhielten (sogenannte „*Metformin-Subpopulation*“). Es wird davon ausgegangen, dass solche Patienten in dem Insulin degludec- und Insulin glargin-Arm miteinander bzgl. ihres Krankheitsstadiums vergleichbar sind, weil sie die gleiche Vortherapie hatten. Bei den hierfür durchgeführten Nachauswertungen der Studie wurden nur solche Patienten berücksichtigt, die Metformin in der für Deutschland zulassungskonformen Dosierung (1.000 mg bis 3.000 mg pro Tag) [87] erhielten.

Der sowohl die Strukturgleichheit der Studienarme als auch die Vorgaben der zVT wahrende Vergleich für diese Studie lautet demnach „Insulin degludec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin“. Die zwischen dem Insulin degludec- und Insulin glargin-Studienarm vergleichbaren Patientencharakteristika der primären Subpopulation (siehe unten bzw. Abschnitt 4.3.1.2.1) bestätigen die Annahme der Strukturgleichheit.

Die Darstellung der Studienergebnisse dieser Patienten wird im vorliegenden Dokument durch die Angabe „*mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*“ kenntlich gemacht. Die „*mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*“ wird als primäre Subpopulation betrachtet und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Die Bildung der „*mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*“ dieser Studie ist in Abbildung 3 dargestellt und gilt entsprechend für die Extensionsstudie NN1250-3643, in der die Therapie aus Studie NN1250-3579 fortgesetzt wurde.

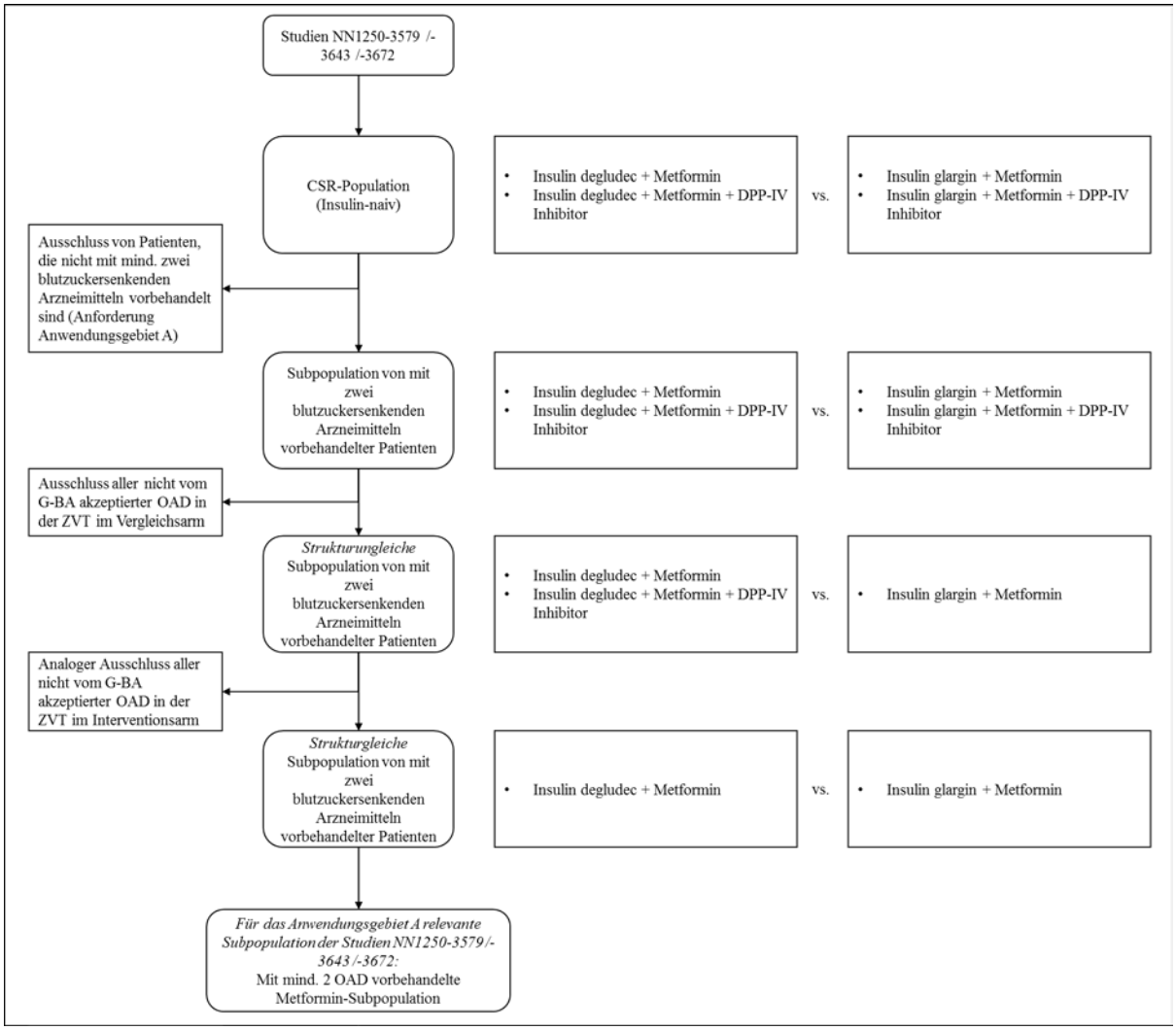


Abbildung 3: Bildung der „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation“ der Studien NN1250-3579, NN1250-3643 und NN1250-3672

Da die Zulassung von Insulin degludec für dieses Anwendungsgebiet ohne eine Beschränkung auf bestimmte OAD erfolgte, obwohl nicht für alle verfügbaren OAD Daten im Zulassungsprozess vorgelegt wurden, wird die Darstellung der „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation“ als adäquat angesehen, um die Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.2 zu beantworten.

Als „Referenz“ zur „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation“ werden ergänzend die Ergebnisse aller mit mind. 2 OAD vorbehandelten Patienten dargestellt. Dies wird im vorliegenden Dokument durch die Angabe „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation“ kenntlich gemacht.

Zur Eignung der Studien NN1250-3579 und NN1250-3643 für die vorliegende Nutzenbewertung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Dargestellte (Sub-)Populationen der Studien NN1250-3587

Mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation

Zu Beginn der Studie NN1250-3587 wurden die Patienten in die beiden Studienarme Insulin degludec + Metformin und Insulin glargin + Metformin randomisiert. Alle OAD, die die Patienten vor der Studie eingenommen haben wurden, mit Ausnahme von Metformin, abgesetzt. Alle Patienten waren insulin-naiv (weitere Angaben zum Design der Studie NN1250-3587 siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Da die Studie NN1250-3587 in ihrer ursprünglichen Form nicht für die Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet ist, wurde die folgende Subpopulation der Studie NN1250-3587 gebildet:

Für die Nachauswertungen sind im hier betrachteten Anwendungsgebiet A laut Niederschrift zum Beratungsgespräch [1] nur diejenigen Patienten zu berücksichtigen, die mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) vorbehandelt waren und die die vom G-BA vorgegebene zVT Humaninsulin + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid; ggf. Humaninsulin erfüllen.

Aufgrund des in der Studie NN1250-3587 untersuchten Vergleichs von „Insulin degludec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin“ ist bereits von einer strukturgleichen Subpopulation auszugehen.

Der sowohl die Strukturgleichheit der Studienarme als auch die Vorgaben der zVT wahrende Vergleich für diese Studie lautet demnach „Insulin degludec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin“. Die zwischen dem Insulin degludec- und Insulin glargin-Studienarm vergleichbaren Patientencharakteristika der primären Subpopulation (siehe unten bzw. Abschnitt 4.3.1.2.1) bestätigen die Annahme der Strukturgleichheit.

Die Darstellung der Studienergebnisse dieser Patienten wird im vorliegenden Dokument durch die Angabe *„mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation*“ kenntlich gemacht. Die *„mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation“* wird als primäre Subpopulation betrachtet und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Die Bildung der *„mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation*“ dieser Studie ist in Abbildung 4 dargestellt.

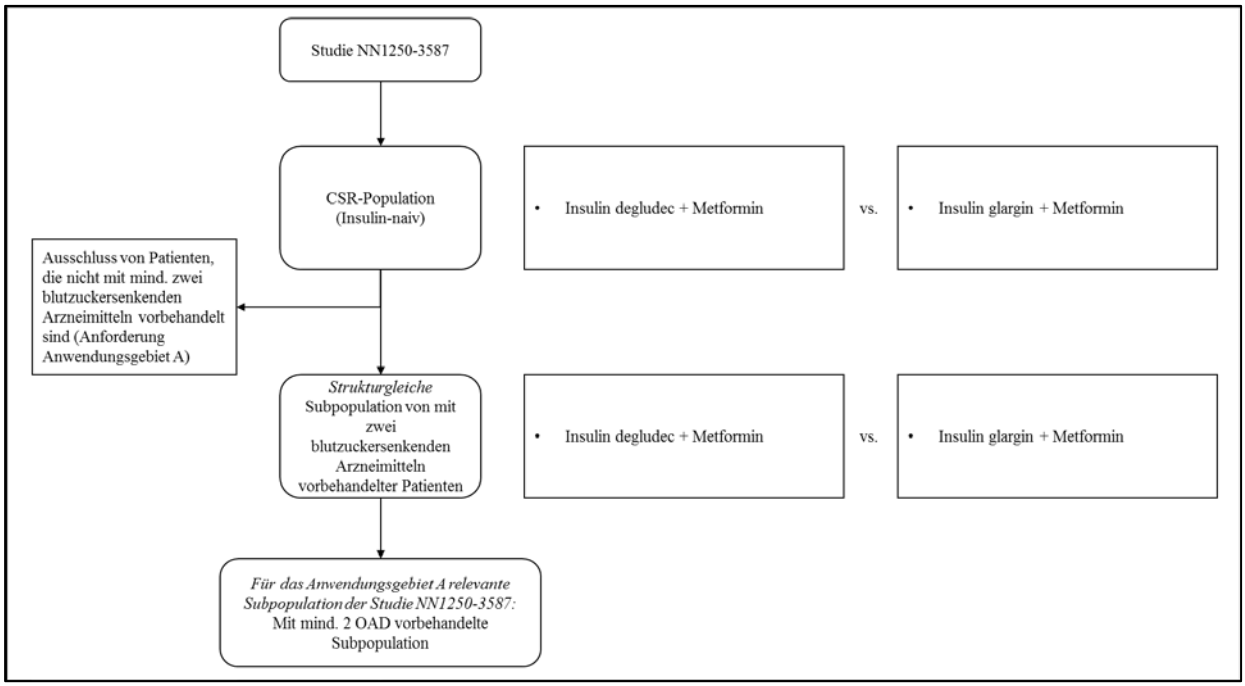


Abbildung 4: Bildung der „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation“ der Studie NN1250-3587

Dargestellte (Sub-)Populationen der Studie NN1250-3672

Mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation

Zu Beginn der Studie NN1250-3672 wurden die Patienten in die beiden Studienarme Insulin degludec + Metformin ± DPP-IV Inhibitor und Insulin glargin + Metformin ± DPP-IV Inhibitor randomisiert. Alle OAD, die die Patienten vor der Studie eingenommen haben, wurden, mit Ausnahme von Metformin und DPP-IV Inhibitoren, abgesetzt. Alle Patienten waren insulin-naiv (weitere Angaben zum Design der Studie NN1250-3672 siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Da die Studie NN1250-3672 in ihrer ursprünglichen Form nicht für die Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet ist, wurde die „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation“ gleichermaßen wie für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3643 gebildet (siehe oben). Die zwischen dem Insulin degludec- und Insulin glargin-Studienarm vergleichbaren Patientencharakteristika der primären Subpopulation (siehe unten bzw. Abschnitt 4.3.1.2.1) bestätigen die Annahme der Strukturgleichheit. Die „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation“ wird als primäre Subpopulation betrachtet und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen. Ebenso werden als „Referenz“ zur „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation“ ergänzend die Ergebnisse aller mit mind. 2 OAD vorbehandelten Patienten dargestellt. Dies wird im vorliegenden Dokument durch die Angabe „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation“ kenntlich gemacht.

Die Bildung der „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation“ dieser Studie ist in Abbildung 3 dargestellt.

Zur Eignung der Studie NN1250-3672 für die vorliegende Nutzenbewertung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
NN1250-3579	RCT, Phase 3a, zwei parallele Studien-arme, offen, multi-national, multi-zentrisch, Treat-to-target-Studie	Insulin-naive Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ab 18 Jahren, die fähig waren und zustimmten, das Studienprotokoll einzuhalten (inkl. Durchführung von Plasmaglucoseselbst-messungen (SMPG) gemäß dem Studien-protokoll), mit unzureichender Blut-zuckerkontrolle (7 % ≤ HbA_{1c} ≤ 10 %) und einem BMI ≤ 40 kg/m^2, die mind. drei Monate vor dem Screening Metformin als Mono- oder Kombinations-therapie (mit insulinotroper Substanz (Sulfonyl-harnstoff oder Glinide), DPP-IV Inhibitor, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	IDeg + Metformin ± DPP-IV Inhibitor (n = 773) IGlar + Metformin ± DPP-IV Inhibitor (n = 257) Begleitmedikation mit OAD der beiden Studienarme: Fortsetzung der Metformin- und DPP-Inhibitor-Therapien (sofern zutreffend) Randomisierungs-verhältnis 3:1	**Behandlung:** 52 Wochen (mit der Möglichkeit, nach der 1-wöchigen Follow-Up Periode an einer 52-wöchigen Extensionsstudie teil-zunehmen, siehe NN1250-3643 unten)	166 Studienzentren in 12 Ländern: Belgien (5), Dänemark (6), Deutschland (16), Finnland (6), Frankreich (7), Kanada (17), Norwegen (8), Österreich (6), Serbien (5), Spanien (9), Tschechische Republik (5), USA (76) Zeitraum der Durchführung: 01. Sep. 2009 – 17. Jan. 2011	**Primärer Endpunkt:** Änderung des HbA_{1c}-Werts von Studien-beginn zu Woche 52 **Sekundäre Endpunkte:** Hypoglykämien, UE, HbA_{1c}, SF-36, TRIM-D

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		(Acarbose)) vor-behandelt waren und für eine Therapie-optimierung infrage kamen				
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Kontrolliert, Phase 3a, zwei parallele Studien-arme, offen, multi-national, multi-zentrisch, Treat-to-target, Extensions-studie	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die die 52-wöchige Studie NN1250-3579 beendeten und eine Einverständnis-erklärung vor jeg-lichen studien-bezogenen Tätig-keiten unterschrieben haben	Fortsetzung der Therapie analog Studie NN1250-3579: IDeg + Metformin ± DPP-IV Inhibitor (n = 551) IGlar + Metformin ± DPP-IV Inhibitor (n = 174) Begleitmedikation mit OAD der beiden Studienarme: Fortsetzung der Metformin- und DPP-Inhibitor-Therapien (sofern zutreffend)	**Behandlung:** 52 Wochen (nach der Teilnahme an der 52-wöchigen Studie NN1250-3579)	142 Studienzentren in 12 Ländern: Belgien (4), Dänemark (6), Deutschland (14), Finnland (6), Frankreich (5), Kanada (17), Norwegen (8), Österreich (5), Serbien (5), Spanien (9), Tschechische Republik (5), USA (58) Zeitraum der Durchführung: 09. Sept. 2010 – 20. Dez. 2011	**Primäre Endpunkte:** UE, Hypoglykämien, Klinische Untersuchungen, Laborparameter, Körpergewicht, Insulindosis **Sekundäre Endpunkte:** HbA_{1c}, SF-36
NN1250-3587	RCT, Phase 3a, zwei parallele Studien-arme, offen, multi-national, multi-zentrisch, Treat-to-	Insulin-naive Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ab 18 Jahren, die fähig waren und	IDeg + Metformin (n = 555) IGlar + Metformin (n = 278)	**Behandlung:** 26 Wochen	68 Studienzentren in 6 Ländern (mit randomisierten Patienten): Brasilien (3), China (37),	**Primärer Endpunkt:** Änderung des HbA_{1c}-Werts von Studien-beginn zu Woche 26

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
	target-Studie	zustimmten, das Studienprotokoll einzuhalten (inkl. Durchführung von Plasmaglucoseselbst-messungen (SMPG) gemäß dem Studien-protokoll), mit unzu-reichender Blut-zuckerkontrolle (7 % ≤ HbA_{1c} ≤ 10 %) und einem BMI ≤ 40 kg/m^2, die mind. drei Monate vor der Randomisierung Metformin als Mono- oder Kombinations-therapie mit insulino-troper Substanz (Sulfonylharnstoff oder Glinide), DPP-IV Inhibitor, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren (Acar-bose) vorbehandelt waren und für eine Therapieoptimierung infrage kamen	Begleitmedikation mit OAD der beiden Studienarme: Fortsetzung der Metformintherapie Randomisierungs-verhältnis 2:1		Kanada (7), Südafrika (4), Ukraine (6), USA (11) Zeitraum der Durchführung: 02. Jun. 2013 – 15. Mai 2014	**Sekundäre Endpunkte:** Hypoglykämien, UE, HbA_{1c}, SF-36, TRIM-D

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
NN1250-3672	RCT, Phase 3a, zwei parallele Studien-arme, offen, multi-national, multi-zentrisch, Treat-to-target-Studie	Insulin-naive Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ab 18 Jahren, die fähig waren und zustimmten, das Studienprotokoll einzuhalten (inkl. Durchführung von Plasmaglucoseselbst-messungen (SMPG) gemäß dem Studien-protokoll), mit unzu-reichender Blut-zuckerkontrolle (7 % ≤ HbA_{1c} ≤ 10 %) und einem BMI ≤ 45 kg/m^2, die mind. drei Monate vor dem Screening Metformin als Mono- oder Kombinations-therapie mit insulinotroper Substanzen (Sulfonylharnstoff oder Glinide), DPP-IV Inhibitor, Alpha-Glucosidase-Inhibitor (Acarbose) vor-behandelt waren und für eine Therapie-	IDeg + Metformin ± DPP-IV Inhibitor (n = 230) IGlar + Metformin ± DPP-IV Inhibitor (n = 230) Begleitmedikation mit OAD der beiden Studienarme: Fortsetzung der Metformin- und DPP-IV Inhibitor-Therapien (sofern zutreffend) Randomisierungs-verhältnis 1:1	**Behandlung:** 26 Wochen	106 Studienzentren in 8 Ländern: Frankreich (6), Irland (3), Kanada (11), Russland (7), Südafrika (4), Ukraine (2), USA (55), Vereinigtes Königreich (18) Zeitraum der Durchführung: 01. Mär. 2010 – 26. Nov.. 2010	**Primärer Endpunkt:** Änderung des HbA_{1c}-Werts von Studienbeginn zu Woche 26 **Sekundäre Endpunkte:** Hypoglykämien, UE, HbA_{1c}, SF-36, TRIM-D

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**IDeg**	**IGlar**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
NN1250-3579	IDeg (subkutan, 1x täglich zum Abendessen) + Metformin ± DPP-IV Inhibitor	IGlar (subkutan, 1x täglich zur gleichen Tageszeit gemäß lokaler Zulassung) + Metformin ± DPP-IV Inhibitor	**Vorbehandlung:** Monotherapie mit Metformin oder Metformin in jeglicher Kombination mit einer insulinotropen Substanz (Sulfonylharnstoffe oder Glinide), DPP-IV Inhibitor, Alpha-Glucosidase Inhibitoren (Acarbose) mit unveränderter Dosierung für mind. drei Monate vor dem Screening **Ab Randomisierung:** Der Behandlungsstart mit Insulin degludec oder Insulin glargin erfolgte mit einer Startdosis von 10 Einheiten. Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen. Die Dosierung von IDeg OD und IGlar OD wurde gemäß des in Tabelle 4-19 beschriebenen Titrationsschemas basierend auf NPG-Werten angepasst. Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt. **Antidiabetische Begleitmedikation:** Alle bisherigen OAD, mit Ausnahme von Metformin und DPP-IV Inhibitoren, mussten abgesetzt werden. Die Metformin- und DPP-IV Inhibitor-Therapien zu Studienbeginn sollten (sofern zutreffend) während der Behandlungsphase fortgesetzt und nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen. **Follow-Up** Wechsel von Basalinsulin zu Neutral-Protamin-Hagedorn (NPH)-Insulin (2x täglich) bei fortgesetzter OAD-Behandlung

Studie	**IDeg**	**IGlar**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Die Therapie aus Studie NN1250-3579 wurde fortgesetzt	Die Therapie aus Studie NN1250-3579 wurde fortgesetzt	Die Therapie aus Studie NN1250-3579 wurde, nach dem Absetzten des während der Follow-Up Periode verabreichten NPH-Insulins, fortgesetzt.
NN1250-3587	IDeg (subkutan, 1x täglich abends (zwischen Beginn des Abendessens und der Schlafenszeit)) + Metformin	IGlar (subkutan, 1x täglich gemäß lokaler Zulassung) + Metformin	**Vorbehandlung:** Monotherapie mit Metformin oder Metformin in jeglicher Kombination mit einer insulinotropen Substanz (Sulfonylharnstoffe oder Glinide), DPP-IV Inhibitor, Alpha-Glucosidase Inhibitoren (Acarbose) mit unveränderter Dosierung für mind. drei vor Randomisierung. **Ab Randomisierung:** Der Behandlungsstart mit Insulin degludec (1x täglich) oder Insulin glargin (1x täglich) erfolgte mit einer empfohlenen Startdosis von 10 Einheiten. Eine maximale Insulindosis wurde nicht vorgegeben. Patienten die eine Tagesdosis von mindestens 2 Einheiten nicht tolerierten wurden ausgeschlossen, falls dies für mehr als 14 aufeinanderfolgende Tage auftrat. Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen. Die Dosierung von IDeg OD und IGlar OD wurde gemäß des in Tabelle 4-21 beschriebenen Titrationsschemas basierend auf NPG-Werten angepasst. Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt. **Antidiabetische Begleitmedikation:** Alle bisherigen OAD, mit Ausnahme von Metformin, mussten abgesetzt werden. Die Metformintherapie zu Studienbeginn sollte während der Behandlungsphase fortgesetzt und nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.

Studie	**IDeg**	**IGlar**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
NN1250-3672	IDeg (subkutan, 1x täglich zum Abendessen) + Metformin ± DPP-IV Inhibitor	IGlar (subkutan, 1x täglich zur gleichen Tageszeit gemäß lokaler Zulassung) + Metformin ± DPP-IV Inhibitor	**Vorbehandlung:** Monotherapie mit Metformin oder Metformin in jeglicher Kombination mit einer insulinotropen Sbustanz (Sulfonylharnstoffe oder Glinide), DPP-IV Inhibitor, Alpha-Glucosidase-Inhibitor (Acarbose) mit unveränderter Dosierung für mind. drei Monate vor dem Screening **Ab Randomisierung:** Der Behandlungsstart mit Insulin degludec oder Insulin glargin erfolgte mit einer erforderlichen Startdosis von 10 Einheiten. Eine maximale Insulindosis wurde nicht vorgegeben. Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen. Die Dosierung von IDeg OD und IGlar OD wurde gemäß des in Tabelle 4-22 beschriebenen Titrationsschemas basierend auf NPG-Werten angepasst. Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt. **Antidiabetische Begleitmedikation:** Alle bisherigen OAD, mit Ausnahme von Metformin und DPP-IV Inhibitoren, mussten abgesetzt werden. In Ländern, in denen DPP-IV Inhibitoren nicht in Kombination mit Insulin zugelassen sind, mussten die Patienten diese ebenfalls absetzen. Die Metformin- und DPP-IV Inhibitor-Therapien zu Studienbeginn sollten (sofern zutreffend) während der Behandlungsphase fortgesetzt und nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.

Studie NN1250-3579 bzw. NN1250-3643

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3579 bzw. NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation Parameter	**IDeg**	**IGlar**
N	519	151
Alter (Jahre)		
N	519	151
Mittelwert (SD)	60,07 (9,39)	59,73 (9,34)
Altersklasse (n (%))		
N	519 (100,0)	151 (100,0)
< 65 Jahre	358 (69,0)	104 (68,9)
≥ 65 Jahre	161 (31,0)	47 (31,1)
Geschlecht (n (%))		
N	519 (100,0)	151 (100,0)
Weiblich	184 (35,5)	50 (33,1)
Männlich	335 (64,5)	101 (66,9)
Region (n (%))		
N	519 (100,0)	151 (100,0)
Europa	298 (57,4)	90 (59,6)
Nicht-Europa	221 (42,6)	61 (40,4)
Ethnie (n (%))		
N	519 (100,0)	151 (100,0)
Hispanisch oder Lateinamerikamisch	89 (17,1)	21 (13,9)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	412 (79,4)	124 (82,1)
Nicht verfügbar	18 (3,5)	6 (4,0)
Rasse (n (%))		
N	519 (100,0)	151 (100,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	1 (0,7)
Asiatisch Indisch	3 (0,6)	2 (1,3)
Asiatisch Nicht-Indisch	5 (1,0)	0 (0,0)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	30 (5,8)	12 (7,9)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	1 (0,2)	1 (0,7)
Weiß	468 (90,2)	131 (86,8)
Andere	12 (2,3)	4 (2,6)
Nicht verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)

≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation **Parameter**	**IDeg**	**IGlar**
HbA_{1c}-Kategorie (n (%))		
N	519 (100,0)	151 (100,0)
< 8 %	231 (44,5)	61 (40,4)
≥ 8 %	288 (55,5)	90 (59,6)
Gewicht (kg)		
N	519	151
Mittelwert (SD)	88,88 (16,82)	91,60 (15,90)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	519	151
Mittelwert (SD)	30,68 (4,64)	31,45 (4,27)
Diabetesdauer (Jahre)		
N	519	151
Mittelwert (SD)	10,00 (6,27)	9,96 (5,89)
HbA_{1c} (%)		
N	519	151
Mittelwert (SD)	8,20 (0,82)	8,31 (0,80)
Nüchternplasmaglucose (mmol/L)		
N	514	151
Mittelwert (SD)	9,80 (2,63)	9,95 (2,75)
Antidiabetische Behandlung zum Screening (n (%))		
N	519 (100,0)	151 (100,0)
Metformin + DPP-IV Inhibitor ± Sulfonylharnstoff oder Glinide ± Alpha-Glucosidase Inhibitor	114 (22,0)	38 (25,2)
Metformin-Monotherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Metformin ± Sulfonylharnstoff oder Glinide ± Alpha-Glucosidase Inhibitor	405 (78,0)	113 (74,8)
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten		

Die zwischen dem Insulin degludec- und Insulin glargin-Studienarm vergleichbaren Patientencharakteristika der primären Subpopulation bestätigen die Annahme der Strukturgleichheit (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3579 bzw. NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

≥ 2 OAD-Subpopulation **Parameter**	**IDeg**	**IGlar**
N	560	169
Alter (Jahre)		
N	560	169
Mittelwert (SD)	60,05 (9,42)	60,05 (9,32)
Altersklasse (n (%))		
N	560 (100,0)	169 (100,0)
< 65 Jahre	387 (69,1)	115 (68,0)
≥ 65 Jahre	173 (30,9)	54 (32,0)
Geschlecht (n (%))		
N	560 (100,0)	169 (100,0)
Weiblich	203 (36,3)	55 (32,5)
Männlich	357 (63,8)	114 (67,5)
Region (n (%))		
N	560 (100,0)	169 (100,0)
Europa	308 (55,0)	97 (57,4)
Nicht-Europa	252 (45,0)	72 (42,6)
Ethnie (n (%))		
N	560 (100,0)	169 (100,0)
Hispanisch oder Lateinamerikamisch	98 (17,5)	24 (14,2)
Nicht hispanisch oder lateinamerikamisch	444 (79,3)	139 (82,2)
Nicht verfügbar	18 (3,2)	6 (3,6)
Rasse (n (%))		
N	560 (100,0)	169 (100,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (0,2)	1 (0,6)
Asiatisch Indisch	4 (0,7)	2 (1,2)
Asiatisch Nicht-Indisch	5 (0,9)	0 (0,0)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	35 (6,3)	14 (8,3)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	1 (0,2)	1 (0,6)
Weiß	502 (89,6)	146 (86,4)
Andere	12 (2,1)	5 (3,0)
Nicht verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)

≥ 2 OAD-Subpopulation **Parameter**	**IDeg**	**IGlar**
HbA_{1c}-Kategorie (n (%))		
N	560 (100,0)	169 (100,0)
< 8 %	254 (45,4)	65 (38,5)
≥ 8 %	306 (54,6)	104 (61,5)
Gewicht (kg)		
N	560	169
Mittelwert (SD)	89,04 (16,88)	91,38 (15,84)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	560	169
Mittelwert (SD)	30,80 (4,66)	31,28 (4,31)
Diabetesdauer (Jahre)		
N	560	169
Mittelwert (SD)	9,93 (6,30)	9,82 (5,80)
HbA_{1c} (%)		
N	560	169
Mittelwert (SD)	8,19 (0,83)	8,34 (0,79)
Nüchternplasmaglucose (mmol/L)		
N	553	169
Mittelwert (SD)	9,74 (2,61)	10,01 (2,79)
Antidiabetische Behandlung zum Screening (n (%))		
N	560 (100,0)	169 (100,0)
Metformin + DPP-IV Inhibitor ± Sulfonylharnstoff oder Glinide ± Alpha-Glucosidase Inhibitor	133 (23,8)	47 (27,8)
Metformin-Monotherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Metformin ± Sulfonylharnstoff oder Glinide ± Alpha-Glucosidase Inhibitor	427 (76,3)	122 (72,2)
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten		

Studie NN1250-3587

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

≥ 2 OAD-Subpopulation **Parameter**	**IDeg**	**IGlar**
N	366	191
Alter (Jahre)		
N	366	191
Mittelwert (SD)	56,94 (9,17)	57,23 (9,06)
Altersklasse (n (%))		
N	366 (100,0)	191 (100,0)
< 65 Jahre	296 (80,9)	157 (82,2)
≥ 65 Jahre	70 (19,1)	34 (17,8)
Geschlecht (n (%))		
N	366 (100,0)	191 (100,0)
Weiblich	168 (45,9)	102 (53,4)
Männlich	198 (54,1)	89 (46,6)
Region (n (%))		
N	366 (100,0)	191 (100,0)
Europa	48 (13,1)	23 (12,0)
Nicht-Europa	318 (86,9)	168 (88,0)
Ethnie (n (%))		
N	366 (100,0)	191 (100,0)
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	39 (10,7)	13 (6,8)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	327 (89,3)	178 (93,2)
Nicht verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)
Rasse (n (%))		
N	366 (100,0)	191 (100,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch Indisch	3 (0,8)	1 (0,5)
Asiatisch Nicht-Indisch	228 (62,3)	128 (67,0)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	7 (1,9)	5 (2,6)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiß	107 (29,2)	48 (25,1)
Andere	21 (5,7)	9 (4,7)
Nicht verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)

≥ 2 OAD-Subpopulation **Parameter**	**IDeg**	**IGlar**
HbA_{1c}-Kategorie (n (%))		
N	366 (100,0)	191 (100,0)
< 8 %	148 (40,4)	79 (41,4)
≥ 8 %	218 (59,6)	112 (58,6)
Gewicht (kg)		
N	366	191
Mittelwert (SD)	76,15 (16,48)	72,15 (15,04)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	366	191
Mittelwert (SD)	27,56 (4,94)	26,49 (4,33)
Diabetesdauer (Jahre)		
N	366	191
Mittelwert (SD)	8,37 (5,21)	9,11 (5,64)
HbA_{1c} (%)		
N	366	191
Mittelwert (SD)	8,32 (0,84)	8,30 (0,82)
Nüchternplasmaglucose (mmol/L)		
N	362	191
Mittelwert (SD)	9,55 (2,43)	9,39 (2,48)
Antidiabetische Behandlung zum Screening (n (%))		
N	366 (100,0)	191 (100,0)
Metformin + Sulfonylharnstoff und/oder Glinide ± andere	321 (87,7)	174 (91,1)
Metformin + andere	45 (12,3)	17 (8,9)
Metformin-Monotherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten		

Die zwischen dem Insulin degludec- und Insulin glargin-Studienarm vergleichbaren Patientencharakteristika der primären Subpopulation bestätigen die Annahme der Strukturgleichheit (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Studie NN1250-3672

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation Parameter	**IDeg**	**IGlar**
N	139	139
Alter (Jahre)		
N	139	139
Mittelwert (SD)	59,28 (8,14)	57,60 (9,21)
Altersklasse (n (%))		
N	139 (100,0)	139 (100,0)
< 65 Jahre	107 (77,0)	111 (79,9)
≥ 65 Jahre	32 (23,0)	28 (20,1)
Geschlecht (n (%))		
N	139 (100,0)	139 (100,0)
Weiblich	67 (48,2)	67 (48,2)
Männlich	72 (51,8)	72 (51,8)
Region (n (%))		
N	139 (100,0)	139 (100,0)
Europa	67 (48,2)	69 (49,6)
Nicht-Europa	72 (51,8)	70 (50,4)
Ethnie (n (%))		
N	139 (100,0)	139 (100,0)
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	13 (9,4)	8 (5,8)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	126 (90,6)	128 (92,1)
Nicht verfügbar	0 (0,0)	3 (2,2)
Rasse (n (%))		
N	139 (100,0)	139 (100,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch Indisch	2 (1,4)	1 (0,7)
Asiatisch Nicht-Indisch	2 (1,4)	5 (3,6)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	16 (11,5)	17 (12,2)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	0 (0,0)	1 (0,7)
Weiß	115 (82,7)	109 (78,4)
Andere	4 (2,9)	3 (2,2)
Nicht verfügbar	0 (0,0)	3 (2,2)

≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation **Parameter**	**IDeg**	**IGlar**
HbA_{1c}-Kategorie (n (%))		
N	139 (100,0)	139 (100,0)
< 8 %	55 (39,6)	50 (36,0)
≥ 8 %	84 (60,4)	89 (64,0)
Gewicht (kg)		
N	139	139
Mittelwert (SD)	90,34 (17,13)	90,12 (17,96)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	139	139
Mittelwert (SD)	31,99 (5,34)	32,26 (5,43)
Diabetesdauer (Jahre)		
N	139	139
Mittelwert (SD)	8,79 (5,93)	8,63 (6,17)
HbA_{1c} (%)		
N	139	139
Mittelwert (SD)	8,36 (0,97)	8,34 (0,84)
Nüchternplasmaglucose (mmol/L)		
N	139	138
Mittelwert (SD)	9,94 (2,93)	10,06 (2,76)
Antidiabetische Behandlung zum Screening (n (%))		
N	139 (100,0)	139 (100,0)
Metformin + DPP-IV Inhibitor ± Sulfonylharnstoff oder Glinide ± Alpha-Glucosidase Inhibitor	16 (11,5)	17 (12,2)
Metformin-Monotherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Metformin ± Sulfonylharnstoff oder Glinide ± Alpha-Glucosidase Inhibitor	123 (88,5)	122 (87,8)
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten		

Die zwischen dem Insulin degludec- und Insulin glargin-Studienarm vergleichbaren Patientencharakteristika der primären Subpopulation bestätigen die Annahme der Strukturgleichheit (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

≥ 2 OAD-Subpopulation **Parameter**	**IDeg**	**IGlar**
N	166	159
Alter (Jahre)		
N	166	159
Mittelwert (SD)	58,97 (8,16)	57,67 (9,14)
Altersklasse (n (%))		
N	166 (100,0)	159 (100,0)
< 65 Jahre	131 (78,9)	126 (79,2)
≥ 65 Jahre	35 (21,1)	33 (20,8)
Geschlecht (n (%))		
N	166 (100,0)	159 (100,0)
Weiblich	82 (49,4)	75 (47,2)
Männlich	84 (50,6)	84 (52,8)
Region (n (%))		
N	166 (100,0)	159 (100,0)
Europa	70 (42,2)	71 (44,7)
Nicht-Europa	96 (57,8)	88 (55,3)
Ethnie (n (%))		
N	166 (100,0)	159 (100,0)
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	13 (7,8)	11 (6,9)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	153 (92,2)	144 (90,6)
Nicht verfügbar	0 (0,0)	4 (2,5)
Rasse (n (%))		
N	166 (100,0)	159 (100,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (0,6)	0 (0,0)
Asiatisch Indisch	2 (1,2)	1 (0,6)
Asiatisch Nicht-Indisch	2 (1,2)	5 (3,1)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	24 (14,5)	21 (13,2)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	0 (0,0)	1 (0,6)
Weiß	131 (78,9)	123 (77,4)
Andere	5 (3,0)	4 (2,5)
Nicht verfügbar	1 (0,6)	4 (2,5)

≥ 2 OAD-Subpopulation **Parameter**	**IDeg**	**IGlar**
HbA_{1c}-Kategorie (n (%))		
N	166 (100,0)	159 (100,0)
< 8 %	70 (42,2)	57 (35,8)
≥ 8 %	96 (57,8)	102 (64,2)
Gewicht (kg)		
N	166	159
Mittelwert (SD)	91,01 (17,65)	90,33 (18,13)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	166	159
Mittelwert (SD)	32,12 (5,45)	32,14 (5,38)
Diabetesdauer (Jahre)		
N	166	159
Mittelwert (SD)	9,16 (6,92)	8,70 (5,98)
HbA_{1c} (%)		
N	166	159
Mittelwert (SD)	8,35 (0,98)	8,34 (0,83)
Nüchternplasmaglucose (mmol/L)		
N	166	158
Mittelwert (SD)	9,86 (2,90)	10,00 (2,70)
Antidiabetische Behandlung zum Screening (n (%))		
N	166 (100,0)	159 (100,0)
Metformin + DPP-IV Inhibitor ± Sulfonylharnstoff oder Glinide ± Alpha-Glucosidase Inhibitor	39 (23,5)	34 (21,4)
Metformin-Monotherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Metformin ± Sulfonylharnstoff oder Glinide ± Alpha-Glucosidase Inhibitor	127 (76,5)	125 (78,6)
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten		

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

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

Studie NN1250-3579

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Studienbericht zur Studie NN1250-3579 [75] bzw. dem Protokoll [88]:

NN1250-3579 war eine 52-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (166 Studienzentren), multinationale (in 12 Ländern), Phase 3a-, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec (100 E/Milliliter (mL)) gegenüber Insulin glargin (100 E/mL) (beide in Kombination mit Metformin ± DPP-IV Inhibitor) bei erwachsenen, insulin-naiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (7 % ≤ HbA_{1c} ≤ 10 %) und einem BMI ≤ 40 kg/m^2, die mind. drei Monate vor dem Screening mit Metfomin als Mono- oder Kombinationstherapie (mit insulinotroper Substanz (Sulfonylharnstoff oder Glinide), DPP-IV Inhibitor, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren (Acarbose)) vorbehandelt wurden und für die eine Therapieoptimierung infrage kam, untersucht wurden.

Primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (beide in Kombination mit Metformin ± DPP-IV Inhibitor) bezüglich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Studienbeginn zu Woche 52.

Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten (insgesamt 1.030) wurden im Verhältnis 3:1 zu einem der folgenden zwei Studienarme randomisiert: Insulin degludec + Metformin ± DPP-IV Inhibitor (n = 773) und Insulin glargin Metformin ± DPP-IV Inhibitor (n = 257). Ein 3:1-Randomisierungsverhältnis wurde gewählt, um eine ausreichende Anzahl Patienten zu gewährleisten, die Insulin degludec erhalten sollten.

Alle bisherigen OAD, mit Ausnahme von Metformin und DPP-IV Inhibitoren, mussten abgesetzt werden. Die Metformin- und DPP-IV Inhibitor-Therapien zu Studienbeginn sollten (sofern zutreffend) während der Behandlungsphase fortgesetzt und nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.

Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen. Die Dosierung von Insulin degludec und Insulin glargin wurde gemäß des in der Tabelle 4-19 beschriebenen Titrations-schemas basierend auf NPG angepasst. Insulin degludec (3 mL PDS290®) wurde 1x täglich zum Abendessen und Insulin glargin (Lantus® , 3 mL SolarStar®) - je nach lokaler Zulassung – 1x täglich zur gleichen Tageszeit verabreicht.

Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt.

Tabelle 4-19: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie NN1250-3579

Nüchternplasmaglucose (vor dem Frühstück) (Mittelwert)		**Änderung der Dosierung (Einheiten)**
mmol/L	**mg/dL**	
< 5,0	< 90	Keine Anpassung
< 7,0	< 126	+ 2
< 8,0	< 144	+ 4
< 9,0	< 162	+ 6
≥ 9,0	≥ 162	+ 8
Nüchternplasmaglucose (vor dem Frühstück) (niedrigster Wert)		**Änderung der Dosierung (Einheiten)**
mmol/L	**mg/dL**	
< 3,1*	< 56*	- 4**
< 3,9*	< 70*	- 2***

*: Reduktion der Insulindosis bei niedrigen Plasmaglucosewerten ohne offensichtliche Erklärung
**: bei einer Dosis > 45 E, wird eine Reduktion um 10 % empfohlen
***: bei einer Dosis > 45 E, wird eine Reduktion um 5 % empfohlen

Bei einem vorzeitigen Studienabbruch wurde eine Follow-up Visite angeboten. Allen Patienten wurde zudem angeboten, nach Ende der Studie (nach der Follow-Up Periode, in welcher die Patienten mit Neutral-Protamin-Hagedorn (NPH)-Insulin (2x täglich) und OAD behandelt wurden) an einer 52-wöchigen Extensionsstudie (NN1250-3643), die die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin degludec in Kombination mit Metformin ± DPP-IV Inhibitor untersuchte, teilzunehmen.

Eignung der Studie NN1250-3579 für die Nutzenbewertung

In Studie NN1250-3579 wurde ein Treat-to-target-Studiendesign verwendet. Dieses Studiendesign wird von der FDA für Insulinprodukte empfohlen: „Test and comparator groups should be treated to similar goals. Similar degrees of glycemic control (test non-inferior to reference) should be achieved so that comparisons among groups in frequency and severity of hypoglycaemia will be interpretable in ultimate risk-benefit assessments“ [89].

In Treat-to-target-Studien wird die Insulindosis für jeden Patienten individuell auf einen vorab definierten Zielwert angepasst mit dem Ziel, eine identische glykämische Kontrolle zu erreichen. Die Rationale für dieses Studiendesign liegt darin, dass die Vorteile der glykämischen Kontrolle mit den Nebenwirkungen der Therapie (vor allem das Risiko von Hypoglykämien) abgewogen werden und das Treat-to-target-Studiendesign somit zu ausgewogeneren Ergebnissen führt als in solchen Studien, deren Fokus allein auf der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes liegt.

Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) bewertete das für die Zulassung von Insulin degludec relevante BEGIN-Studienprogramm bzw. die zugehörigen Studien als adäquat bezüglich ihres Designs [43].

Die für die Titration von Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie verwendeten NPG-Zielwerte liegen zwar etwas niedriger, als diejenigen in der aktuellen deutschen Leitlinie empfohlenen Zielwerte (5,6 bis 6,9 mmol/L (100 bis 125 mg/dL)) [11], aber die zu Woche 52 erreichten NPG-Mittelwerte lagen im Insulin degludec- und Insulin glargin-Arm entsprechend bei 5,4 und 5,9 mmol/L (97 und 106 mg/dL) und damit annähernd bzw. im Bereich des in der NVL empfohlenen Zielkorridors (Abbildung 5).

Weiterhin waren die Kriterien für die Dosiserhöhung sowie die entsprechenden Dosisschritte in den beiden Behandlungsarmen identisch. Die Titration der Insulindosis oblag letztlich der Maßgabe des Prüfarztes unter Berücksichtigung beispielsweise (bspw.) der glykämischen Kontrolle oder hyper- und hypoglykämischen Symptomen des Patienten [88].

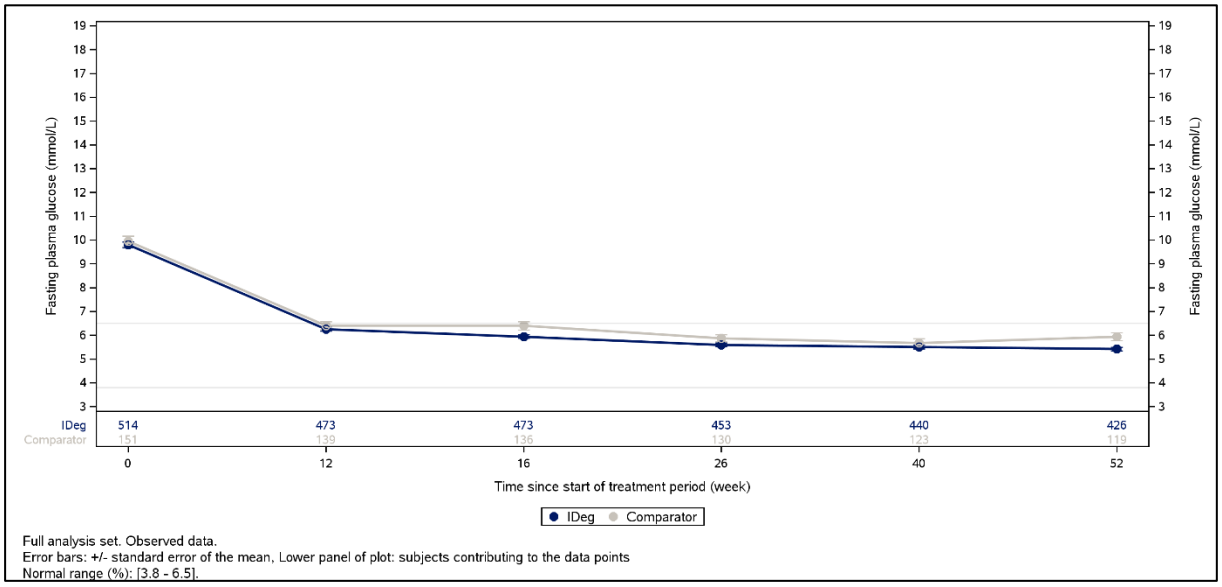


Abbildung 5: Verlauf der NPG-Mittelwerte in der Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Die HbA_{1c}-Werte beider Studienarme verliefen gleichmäßig über den gesamten Studienzeitraum (siehe Abbildung 6), weshalb die oben beschriebene Anforderung der Zulassungsbehörde FDA als umgesetzt gilt. Somit kann die Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den Studienarmen adäquat verglichen werden.

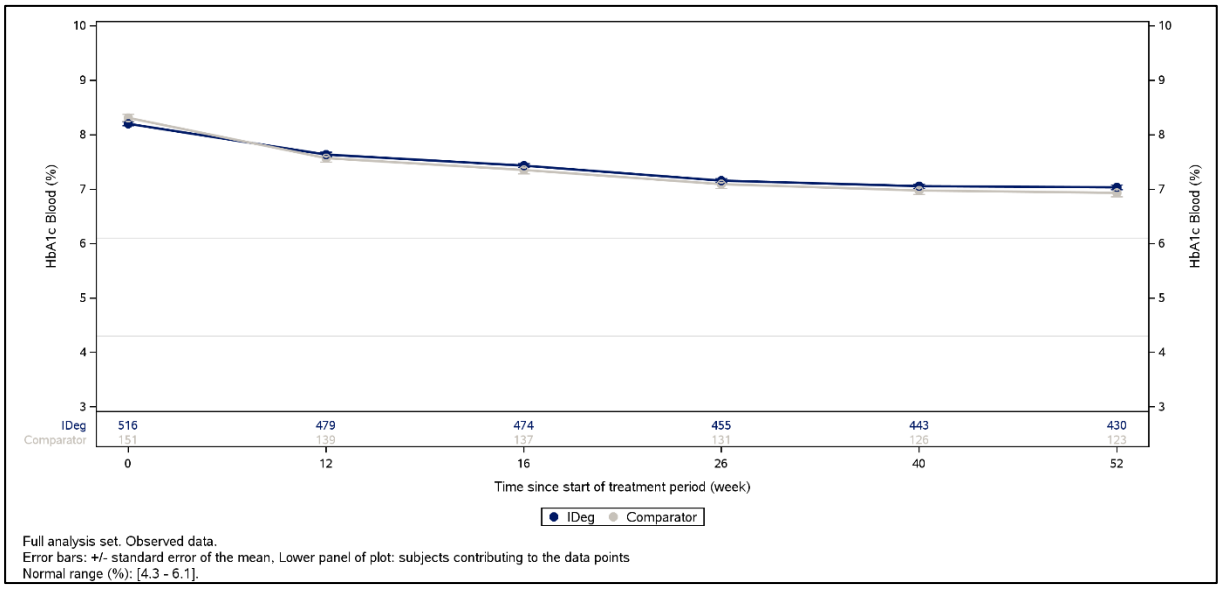


Abbildung 6: Verlauf der HbA_{1c}-Werte in der Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Im Verlauf der Studie zeigten sich zu keiner Erhebungszeit auffällige Häufungen bezüglich der aufgetretenen Hypoglykämien (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.6). Dies lässt ebenso darauf schließen, dass die in dieser Studie durchgeführte Titration adäquat war. Somit sind die beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe im Rahmen der zwischen beiden Studienarmen identischen Therapiestrategie, zurückzuführen. Es handelt sich somit um einen adäquaten und fairen Vergleich zweier Studienmedikationen.

Die untere Grenze des HbA_{1c}-Intervalls von 7,0 bis 10,0 % als Einschlusskriterium für die Studie liegt zwar nah im von der NVL empfohlenen Zielkorridor für die HbA_{1c}-Werte (6,5 bis 7,5 %) [11], jedoch hatten die eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studie einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,2 % (siehe Tabelle 4-14). Daher können die meisten Teilnehmer der Studie als Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle angesehen werden.

Somit ist Studie NN1250-3579 grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Insulin degludec geeignet. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die für Anwendungsgebiet A relevante „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation“ herangezogen. Die Daten der „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation“ werden ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Studie NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Studienbericht zur Studie NN1250-3643 [77] bzw. dem Protokoll [90]:

NN1250-3643 war eine 52-wöchige kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (142 Studienzentren), multinationale (in 12 Ländern), Phase 3a, Treat-to-target-Extensions-studie (zur vorangegangenen Studie NN1250-3579) mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit (nach insgesamt 104 Behandlungswochen (52 Wochen in der Studie NN1250-3579 + 52 Wochen in der Extensionsstudie)) von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (beide in Kombination mit Metformin ± DPP-IV Inhibitor) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die die 52-wöchige Studie NN1250-3579 beendeten und eine Einverständniserklärung vor jeglichen studienbezogenen Tätigkeiten unterschrieben haben, untersucht wurden.

Bei der Screening-Visite zur Studie NN1250-3643 (die am gleichen Tag wie die Follow-Up-Visite der Studie NN1250-3579 stattfand) wurde die Eignung der Patienten für die 52-wöchige Extensionsstudie festgestellt.

In der Extensionsstudie fand keine erneute Randomisierung statt. Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten (insgesamt 725) haben die Studienmedikationen, nach dem Absetzten des während der Follow-Up Periode verabreichten NPH-Insulins, wie in der Studie NN1250-3579 fortgesetzt: Insulin degludec + Metformin ± DPP-IV Inhibitor (n = 551) und Insulin glargin + Metformin ± DPP-IV Inhibitor (n = 174). Somit wurde das 3:1 Randomisierungsverhältnis der Studie NN1250-3579 annährend beibehalten.

Primäre Endpunkte für den Nachweis der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit waren UE, Hypoglykämien, klinische Untersuchungen, Laborparameter, Körpergewicht und Insulindosis.

Das gewählte Studiendesign (unverblindet, Treat-to-target) blieb unverändert und die Dosierung bzw. das Dosierungsschema der zuvor zugeteilten Therapien wurde möglichst unverändert fortgesetzt (siehe Beschreibung der Studie NN1250-3579).

Von denjenigen Patienten, die ursprünglich in die Studie NN1250-3579 randomisiert wurden, nahmen 70,4 % an der Extensionsstudie NN1250-3643 teil und 64,0 % haben diese beendet (siehe Tabelle 4-20).

Tabelle 4-20: Verteilung der Patientenzahlen auf Haupt- (NN1250-3579) und Extensionsstudie (NN1250-3643)

Studienarm	**IDeg + Metformin ± DPP-IV Inhibitor**	**IDeg + Metformin ± DPP-IV Inhibitor**	**Gesamt**
Anzahl in die Studie NN1250-3579 randomisierter Patienten	773 (100 %)	257 (100 %)	1.030 (100 %)
Anzahl Patienten, die die ersten 52 Wochen (Studie NN1250-3579) beendet haben	607 (78,5 %)	197 (76,7 %)	804 (78,1 %)
Anzahl Patienten, die die Extensionsstudie NN1250-3643 begonnen haben	551 (71,3 %)	174 (67,7 %)	725 (70,4 %)
Anzahl Patienten, die die Extensionsstudie NN1250-3643 beendet haben	505 (65,3 %)	154 (59,9 %)	659 (64,0 %)
Quelle: [77]			

Die Tatsache, dass eine ausreichende Anzahl Patienten die Studie in der Extensionsphase unter randomisierten Bedingungen fortgeführt haben, wurde in der ersten Dossierbewertung von Insulin degludec beschrieben [91].

Somit ist auch die Extensionsstudie NN1250-3643 grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Insulin degludec in Anwendungsgebiet A geeignet. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die für Anwendungsgebiet A relevante „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation“ herangezogen. Die Daten der „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation“ werden ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der in der Meta-Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.3) eingeschlossenen Studien hinsichtlich ihrer Studiendauer zu gewährleisten, wurde die Extensionsstudie NN1250-3667 jedoch nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen. Die Meta-Analyse wird primär für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund der zwischen den Studien NN1250-3579 und NN1250-3643 konsistenten Ergebnisse wird davon ausgegangen, dass dies in der Gesamtsicht ohne fazitrelevante Konsequenz bleibt.

Studie NN1250-3587

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Studienbericht zur Studie NN1250-3587 [80] bzw. dem Protokoll [92]:

NN1250-3587 war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (68 Studienzentren in denen Patienten randomisiert wurden), multinationale (in 6 Ländern), Phase 3a-, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec (100 E/mL) gegenüber Insulin glargin (100 E/mL) (beide in Kombination mit Metformin) bei erwachsenen, insulinnaiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (7 % ≤ HbA_{1c} ≤ 10 %) und einem BMI ≤ 40 kg/m^2, die mind. drei Monate vor der Randomisierung mit Metfomin als Mono- oder Kombinationstherapie (mit insulinotroper Substanz (Sulfonylharnstoff oder Glinide), DPP-IV Inhibitor, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren (Acarbose)) vorbehandelt wurden und für die eine Therapieoptimierung infrage kam, untersucht wurden.

Das Studiendesign der Studie NN1250-3587 wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA und FDA zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus festgelegt [5, 89].

Primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (beide in Kombination mit Metformin) bezüglich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Studienbeginn zu Woche 26.

Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten (insgesamt 833) wurden im Verhältnis 2:1 zu einem der folgenden zwei Studienarme randomisiert: Insulin degludec + Metformin (n = 555) und Insulin glargin + Metformin (n = 278).

Die Patienten wurden hinsichtlich folgender Regionen stratifiziert, um eine Verteilung zwischen den beiden Studienarmen entsprechend des Randomisationsverhältnisses zu gewährleisten:

- China
- Nicht-China.

Alle bisherigen OAD, mit Ausnahme von Metformin, mussten abgesetzt werden. Die Metformintherapie zu Studienbeginn sollte während der Behandlungsphase fortgesetzt und nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.

Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen. Die Dosierung von Insulin degludec und Insulin glargin wurde gemäß des in der Tabelle 4-21 beschriebenen Titrationsschemas basierend auf NPG-Werten angepasst. Insulin degludec (3 mL PDS290®) wurde 1x täglich abends (zwischen Beginn des Abendessens und der Schlafenszeit) und Insulin glargin (Lantus®, 3 mL SolarStar®) - je nach lokaler Zulassung – 1x täglich verabreicht.

Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt.

Tabelle 4-21: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie NN1250-3587

Nüchternplasmaglucose (vor dem Frühstück) (Mittelwert)		**Änderung der Dosierung (Einheiten)**
mmol/L	**mg/dL**	
< 5,0	< 90	Keine Anpassung
< 7,0	< 126	+ 2
< 8,0	< 144	+ 4
< 9,0	< 162	+ 6
≥ 9,0	≥ 162	+ 8
Nüchternplasmaglucose (vor dem Frühstück) (niedrigster Wert)		**Änderung der Dosierung (Einheiten)**
mmol/L	**mg/dL**	
< 3,1*	< 56*	- 4**
≤ 3,9*	≤ 70*	- 2***

*: Reduktion der Insulindosis bei niedrigen Plasmaglucosewerten ohne offensichtliche Erklärung
**: bei einer Dosis > 45 E, wird eine Reduktion um 10 % empfohlen
***: bei einer Dosis > 45 E, wird eine Reduktion um 5 % empfohlen

Bei einem vorzeitigen Studienabbruch wurde eine Follow-up Visite angeboten.

Eignung der Studie NN1250-3587 für die Nutzenbewertung

In Studie NN1250-3587 wurde ein Treat-to-target-Studiendesign verwendet. Dieses Studiendesign wird von der FDA für Insulinprodukte empfohlen: „Test and comparator groups should be treated to similar goals. Similar degrees of glycemic control (test non-inferior to reference) should be achieved so that comparisons among groups in frequency and severity of hypoglycaemia will be interpretable in ultimate risk-benefit assessments“ [89].

In Treat-to-target-Studien wird die Insulindosis für jeden Patienten individuell auf einen vorab definierten Zielwert angepasst mit dem Ziel, eine identische glykämische Kontrolle zu erreichen. Die Rationale für dieses Studiendesign liegt darin, dass die Vorteile der glykämischen Kontrolle mit den Nebenwirkungen der Therapie (vor allem das Risiko von Hypoglykämien) abgewogen werden und das Treat-to-target-Studiendesign somit zu ausgewogeneren Ergebnissen führt als in solchen Studien, deren Fokus allein auf der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes liegt.

Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA bewertete das für die Zulassung von Insulin degludec relevante BEGIN-Studienprogramm bzw. die zugehörigen Studien als adäquat bezüglich ihres Designs [43].

Die für die Titration von Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie verwendeten NPG-Zielwerte liegen zwar etwas niedriger, als diejenigen in der aktuellen deutschen Leitlinie empfohlenen Zielwerte (5,6 bis 6,9 mmol/L (100 bis 125 mg/dL)) [11], aber die zu Woche 26 erreichten NPG-Mittelwerte lagen im Insulin degludec- und Insulin glargin-Arm entsprechend bei 5,9 und 6,1 mmol/L (106 und 110 mg/dL) und damit im Bereich des in der NVL empfohlenen Zielkorridors (Abbildung 7).

Weiterhin waren die Kriterien für die Dosiserhöhung sowie die entsprechenden Dosisschritte in den beiden Behandlungsarmen identisch. Die Titration der Insulindosis oblag letztlich der Maßgabe des Prüfarztes unter Berücksichtigung bspw. der glykämischen Kontrolle oder hyper- und hypoglykämischen Symptomen des Patienten [92].

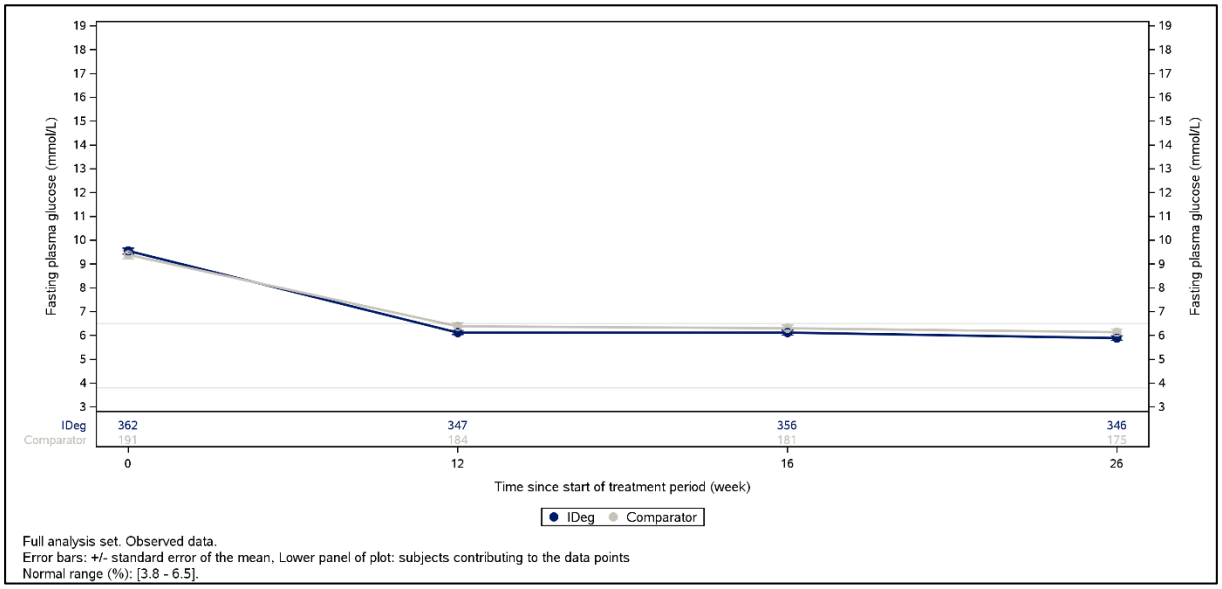


Abbildung 7: Verlauf der NPG-Mittelwerte in der Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Die HbA_{1c}-Werte beider Studienarme verliefen gleichmäßig über den gesamten Studienzeitraum (siehe Abbildung 8), weshalb die oben beschriebene Anforderung der Zulassungsbehörde FDA als umgesetzt gilt. Somit kann die Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den Studienarmen adäquat verglichen werden.

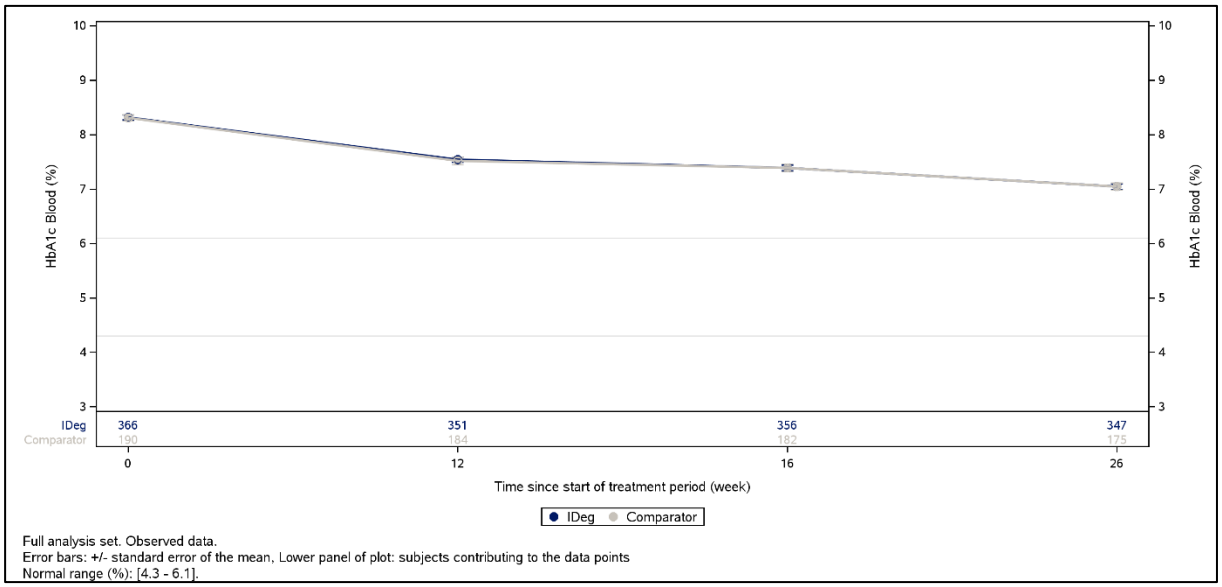


Abbildung 8: Verlauf der HbA_{1c}-Werte in der Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Im Verlauf der Studie zeigten sich zu keiner Erhebungszeit auffällige Häufungen bezüglich der aufgetretenen Hypoglykämien (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.6). Dies lässt ebenso darauf schließen, dass die in dieser Studie durchgeführte Titration adäquat war. Somit sind die beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe im Rahmen der zwischen beiden Studienarmen identischen Therapiestrategie, zurückzuführen. Es handelt sich somit um einen adäquaten und fairen Vergleich zweier Studienmedikationen.

Die untere Grenze des HbA_{1c}-Intervalls von 7,0 bis 10,0 % als Einschlusskriterium für die Studie liegt zwar nah im von der NVL empfohlenen Zielkorridor für die HbA_{1c}-Werte (6,5 bis 7,5 %) [11], jedoch hatten die eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studie einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,3 % (siehe Tabelle 4-16). Daher können die meisten Teilnehmer der Studie als Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle angesehen werden.

Somit ist Studie NN1250-3587 grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Insulin degludec geeignet. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die für Anwendungsgebiet A relevante „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation“ herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Studie NN1250-3672

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Studienbericht zur Studie NN1250-3672 [83] bzw. dem Protokoll [93]:

NN1250-3672 war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (106 Studienzentren), multinationale (in 8 Ländern), Phase 3a-, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec (200 E/mL) gegenüber Insulin glargin (100 E/mL) (beide in Kombination mit Metformin ± DPP IV-Inhibitor) bei erwachsenen, insulin-naiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (7 % $\leq HbA_{1c} \leq$ 10 %) und einem BMI $\leq$ 45 kg/m^2, die mind. drei Monate vor dem Screening mit Metfomin als Mono- oder Kombinationstherapie (mit insulinotroper Substanz (Sulfonylharnstoff oder Glinide), DPP-IV Inhibitor, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren (Acarbose)) vorbehandelt wurden und für die eine Therapieoptimierung infrage kam, untersucht wurden.

Das Studiendesign der Studie NN1250-3672 wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA und FDA zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus festgelegt [5, 89].

Primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (beide in Kombination mit Metformin ± DPP-IV Inhibitor) bezüglich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Studienbeginn zu Woche 26.

Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten (insgesamt 460) wurden im Verhältnis 1:1 zu einem der folgenden zwei Studienarme randomisiert: Insulin degludec + Metformin ± DPP-IV Inhibitor (n = 230) und Insulin glargin + Metformin ± DPP-IV Inhibitor (n = 230). Ein 1:1-Randomisierungsverhältnis wurde gewählt, um eine ausreichende Anzahl Patienten zu gewährleisten, die Insulin degludec erhalten sollten.

Alle bisherigen OAD, mit Ausnahme von Metformin und DPP-IV Inhibitoren, mussten abgesetzt werden. In Ländern, in denen DPP-IV Inhibitoren nicht in Kombination mit Insulin zugelassen sind, mussten die Patienten diese ebenfalls absetzen. Die Metformin- und DPP-IV Inhibitor-Therapien zu Studienbeginn sollten (sofern zutreffend) während der Behandlungsphase fortgesetzt und nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.

Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen. Die Dosierung von Insulin degludec und Insulin glargin wurde gemäß des in der Tabelle 4-22 beschriebenen Titrationsschemas basierend auf NPG-Werte angepasst. Insulin degludec (3 mL PDS290®) wurde 1x täglich zum Abendessen und Insulin glargin (Lantus®, 3 mL SolarStar®) - je nach lokaler Zulassung – 1x täglich zur gleichen Tageszeit verabreicht.

Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt.

Tabelle 4-22: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie NN1250-3672

Nüchternplasmaglucose (vor dem Frühstück) (Mittelwert)		**Änderung der Dosierung (Einheiten)**
mmol/L	**mg/dL**	
< 5,0	< 90	Keine Anpassung
< 7,0	< 126	+ 2
< 8,0	< 144	+ 4
< 9,0	< 162	+ 6
≥ 9,0	≥ 162	+ 8
Nüchternplasmaglucose (vor dem Frühstück)		**Änderung der Dosierung (Einheiten)**
mmol/L	**mg/dL**	
< 3,1*	< 56*	- 4**
< 3,9*	< 70*	- 2***
*: Reduktion der Insulindosis bei niedrigen Plasmaglucosewerten ohne offensichtliche Erklärung **: bei einer Dosis > 45 E, wird eine Reduktion um 10 % empfohlen ***: bei einer Dosis > 45 E, wird eine Reduktion um 5 % empfohlen		

Bei einem vorzeitigen Studienabbruch wurde eine Follow-up Visite angeboten.

Eignung der Studie NN1250-3672 für die Nutzenbewertung

In Studie NN1250-3672 wurde ein Treat-to-target-Studiendesign verwendet. Dieses Studiendesign wird von der FDA für Insulinprodukte empfohlen: „Test and comparator groups should be treated to similar goals. Similar degrees of glycemic control (test non-inferior to reference) should be achieved so that comparisons among groups in frequency and severity of hypoglycaemia will be interpretable in ultimate risk-benefit assessments“ [89].

In Treat-to-target-Studien wird die Insulindosis für jeden Patienten individuell auf einen vorab definierten Zielwert angepasst mit dem Ziel, eine identische glykämische Kontrolle zu erreichen. Die Rationale für dieses Studiendesign liegt darin, dass die Vorteile der glykämischen Kontrolle mit den Nebenwirkungen der Therapie (vor allem das Risiko von Hypoglykämien) abgewogen werden und das Treat-to-target-Studiendesign somit zu ausgewogeneren Ergebnissen führt als in solchen Studien, deren Fokus allein auf der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes liegt.

Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA bewertete das für die Zulassung von Insulin degludec relevante BEGIN-Studienprogramm bzw. die zugehörigen Studien als adäquat bezüglich ihres Designs [43].

Die für die Titration von Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie verwendeten NPG-Zielwerte liegen zwar etwas niedriger, als diejenigen in der aktuellen deutschen Leitlinie empfohlenen Zielwerte (5,6 bis 6,9 mmol/L (100 bis 125 mg/dL)) [11], aber die zu Woche 26 erreichten NPG-Mittelwerte lagen im Insulin degludec- und Insulin glargin-Arm entsprechend bei 5,7 und 6,4 mmol/L (103 und 115 mg/dL) und damit im Bereich des in der NVL empfohlenen Zielkorridors (Abbildung 9).

Weiterhin waren die Kriterien für die Dosiserhöhung sowie die entsprechenden Dosisschritte in den beiden Behandlungsarmen identisch. Die Titration der Insulindosis oblag letztlich der Maßgabe des Prüfarztes unter Berücksichtigung bspw. der glykämischen Kontrolle oder hyper- und hypoglykämischen Symptomen des Patienten [93].

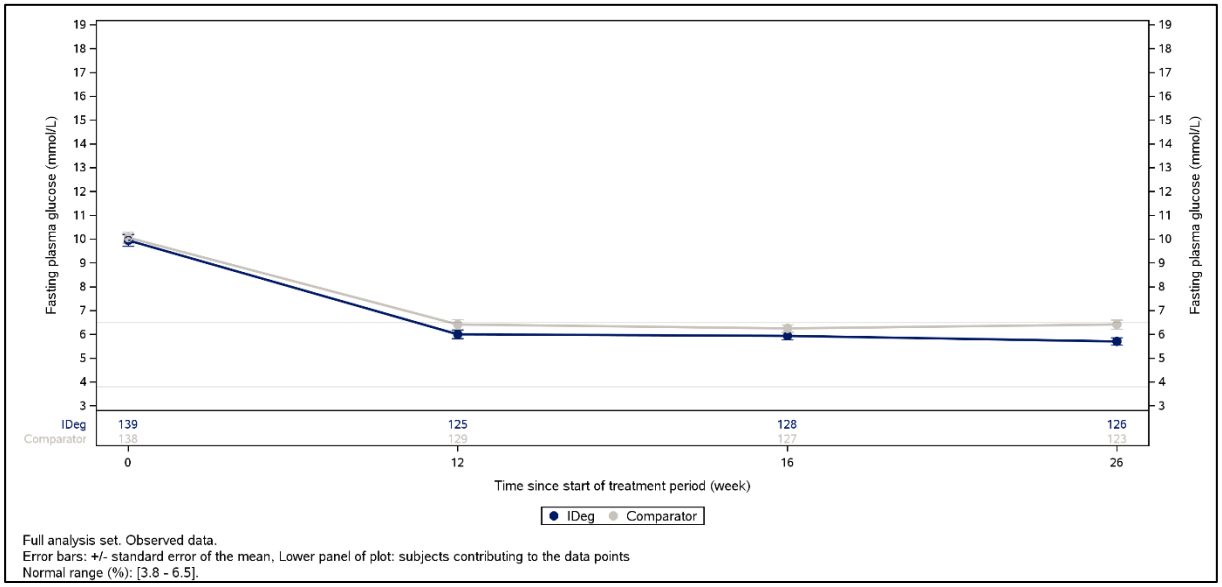


Abbildung 9: Verlauf der NPG-Mittelwerte in der Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Die HbA_{1c}-Werte beider Studienarme verliefen gleichmäßig über den gesamten Studienzeitraum (siehe Abbildung 10), weshalb die oben beschriebene Anforderung der Zulassungsbehörde FDA als umgesetzt gilt. Somit kann die Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den Studienarmen adäquat verglichen werden.

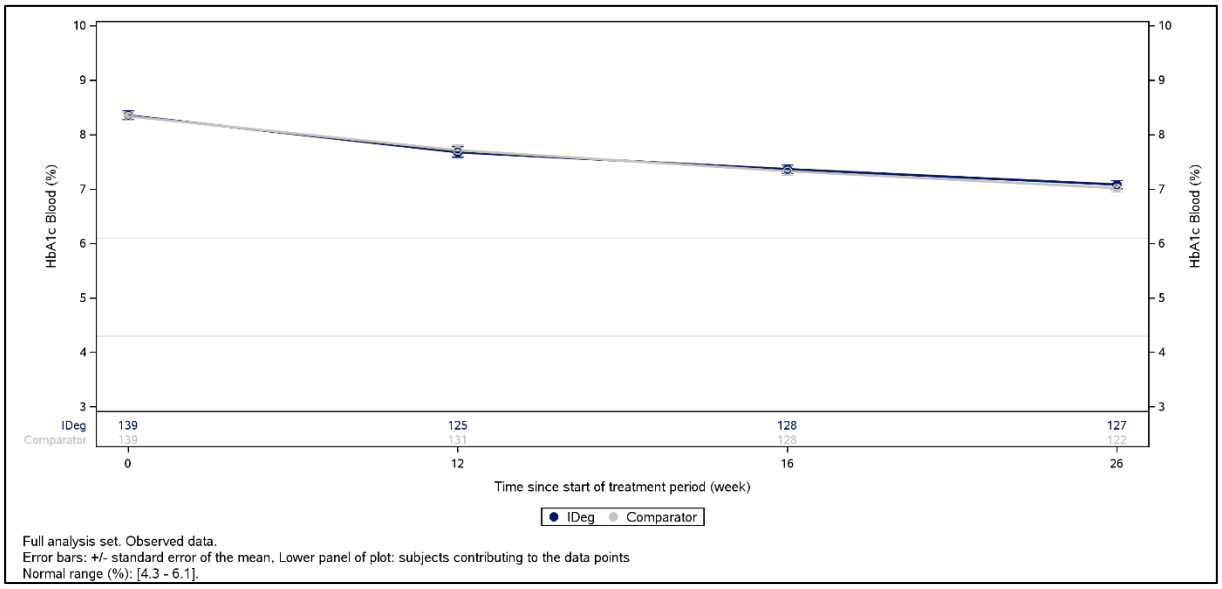


Abbildung 10: Verlauf der HbA_{1c}-Werte in der Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Im Verlauf der Studie zeigten sich zu keiner Erhebungszeit auffällige Häufungen bezüglich der aufgetretenen Hypoglykämien (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.6). Dies lässt ebenso darauf schließen, dass die in dieser Studie durchgeführte Titration adäquat war. Somit sind die beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe im Rahmen der zwischen beiden Studienarmen identischen Therapiestrategie, zurückzuführen. Es handelt sich somit um einen adäquaten und fairen Vergleich zweier Studienmedikationen.

Die untere Grenze des HbA_{1c}-Intervalls von 7,0 bis 10,0 % als Einschlusskriterium für die Studie liegt zwar nah im von der NVL empfohlenen Zielkorridor für die HbA_{1c}-Werte (6,5 bis 7,5 %) [11], jedoch hatten die eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studie einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,4 % (siehe Tabelle 4-17). Daher können die meisten Teilnehmer der Studie als Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle angesehen werden.

Somit ist Studie NN1250-3672 grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Insulin degludec geeignet. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die für Anwendungsgebiet A relevante „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation“ herangezogen. Die Daten der „mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation“ werden ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Insulin glargin als zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Sicht des G-BA besteht für Insulinanaloga „nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulinanaloga vor“ [1]. „Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden“ [53].

Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wurden auch Studien berücksichtigt, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, da für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden kann [1, 53]. Unter Endpunkten einer kurzfristigen Behandlung werden hierbei bspw. (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse inkl. Hypoglykämien und Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes verstanden. Im Gegensatz dazu stellen bspw. kardiovaskuläre und nierenbezogene Endpunkte langfristige Folgen eines Diabetes mellitus Typ 2 bzw. einer antidiabetischen Behandlung dar.

Es liegen keine Hinweise vor, dass die in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 vorgelegte Evidenz zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin nicht ebenso für Endpunkte einer längerfristigen Behandlung herangezogen werden kann.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Insulin glargin und seine Metaboliten eine ähnliche Affinität zum Humaninsulinrezeptor haben wie Humaninsulin [42]. Daher ist davon auszugehen, dass die physiologische Wirkung von Insulin glargin mit derjenigen von Humaninsulin sowohl bei kurzfristiger als auch bei langfristiger Behandlung vergleichbar ist.

Bezüglich der in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 vorgelegten Evidenz zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin sind die Studienergebnisse der Studie „Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention“ (ORIGIN) und deren Folgestudie „Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention and Legacy Effects“ (ORIGINALE) hervorzuheben [94, 95], die Langzeitdaten für das Insulinanalogon Insulin glargin liefern. Die Studienergebnisse zeigen, dass Insulin glargin bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko bezüglich kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte sowie bezüglich des Krebsrisikos mit der Standardtherapie vergleichbar ist.

Weiterhin zeigten die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie mit 65.619 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, dass kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz) unter Insulin glargin vergleichbar häufig auftreten wie unter Humaninsulin (in dieser Studie wurden lang wirksames Insulin Ultralente, Intermediärinsuline (NPH (N), Insulin Lente und Insulin Lente (L) berücksichtigt) [96].

Fazit zur Relevanz von Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie

Neben der Tatsache, dass Insulinanaloga weltweit in der Versorgung etablierte Wirkstoffe sind und Langzeitergebnisse ein vergleichbares Wirksamkeits- und Risikoprofil für Insulinanaloga zeigen, ist insbesondere aus dem vom G-BA festgestellten therapeutisch vergleichbaren Nutzen [97, 98] die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga gegeben. Es liegen hierzu u. a. Nachweise der höchstmöglichen Evidenzstufe vor (Evidenzstufe 1a „Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib“ [4]), die die Angemessenheit der Übertragbarkeit von Studienergebnissen zu den untersuchten Insulinanaloga auf Humaninsulin belegen.

Insgesamt sind Insulinanaloga und insbesondere Insulin glargin daher als geeignete Komparatoren anzusehen und als zVT sowohl für kurzfristige als auch für langfristige Endpunkte anzuerkennen.

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 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NN1250-3579	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN1250-3587	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines Interactive Voice/Web Response Service (IV/WRS) durchgeführt. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [13]. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

NN1250-3643

Die Randomisierung wurde in der zugehörigen Hauptstudie unter Verwendung eines IV/WRS durchgeführt. Das 3:1-Randomisierungsverhältnis aus der vorangegangenen Studie NN1250-3579 wurde in dieser Extensionsstudie beibehalten. Für die Extensionsstudie erfolgte keine separate Randomisierung. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [13]. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

NN1250-3587

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IV/WRS durchgeführt. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [13]. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

NN1250-3672

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IV/WRS durchgeführt. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [13]. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**NN1250-3579**	**NN1250-3643 Extension zur Studie NN1250-3579)**	**NN1250-3587**	**NN1250-3672**
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)				
Anzahl der Todesfälle	ja	ja	ja	ja
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)				
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität[b]	ja	ja	ja	ja
Änderung des HbA_{1c}-Wertes	ja	ja	ja	ja
Gesundheitszustand mittels TRIM-D	ja	nein	ja	ja
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36	ja	ja	ja	ja
Verringerung von Nebenwirkungen				
Hypoglykämien				
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	ja	ja	ja	ja
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	ja	ja	ja	ja
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	ja	ja	ja	ja
Schwere Hypoglykämien[a]	ja	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja	ja	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ja	ja	ja	ja
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	ja	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Allergische Reaktion	ja	ja	ja	ja
Reaktionen an der Injektionsstelle	ja	ja	ja	ja

Studie	**NN1250-3579**	**NN1250-3643 Extension zur Studie NN1250-3579)**	**NN1250-3587**	**NN1250-3672**
Lipodystrophie	ja	ja	ja	ja
Peripheres Ödem	ja	ja	ja	ja
Neoplasien	ja	ja	ja	ja
Medikationsfehler	ja	ja	ja	ja
Diabetische Retinopathie	ja	ja	ja	ja
Periphere Neuropathie	ja	ja	ja	ja
Hyperglykämie	ja	ja	ja	ja

a: Auf eine Unterteilung des Endpunkts nach Tageszeit wurde aufgrund der geringen Ereigniszahl verzichtet.

b: Kombinierter Endpunkt (MACE) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“.

Tabelle 4-25: Matrix der betrachteten Populationen der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Primäre Population*** **(Basis für Nutzenbewertung)**	**Referenzpopulation***	**Meta-Analyse** (eingeschlossene Studien + Populationen)**
NN1250-3579	mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation	mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation	mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation	mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation	-
NN1250-3587	mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation	-	mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation
NN1250-3672	mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation	mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation	mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation

*Zur Herleitung der primären Subpopulationen und Referenzpopulationen siehe Abschnitt 4.3.1.1.4
**Zur Beschreibung der Meta-Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.3

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Anzahl der Todesfälle – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Anzahl der Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Unerwünschtes Ereignis („treatment emergent“), das zum Tod geführt hat. • Treatment emergent: Unerwünschtes Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als sieben Tage nach dem letzten Tag der randomisierten Behandlung Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anzahl der Todesfälle“ 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
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	0 (0,0)	151	1 (0,7)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,01]	0,2254[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	0 (0,0)	169	1 (0,6)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,01]	0,2318[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	2 (0,4)	151	1 (0,7)	0,58 [0,05;6,37]	0,58 [0,05;6,44]	-0,00 [-0,02;0,01]	0,5358#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	2 (0,4)	169	1 (0,6)	0,60 [0,06;6,62]	0,60 [0,05;6,68]	-0,00 [-0,01;0,01]	0,5473#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	0 (0,0)	191	1 (0,5)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,00]	0,3429[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	0 (0,0)	139	1 (0,7)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,01]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	0 (0,0)	159	1 (0,6)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,01]	0,4892[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3579

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Todesfälle“ RR nicht berechenbar; p = 0,2254). Es ereignete sich kein Todesfall unter Insulin degludec (0 %) und 1 Todesfall (0,7 %) unter Insulin glargin.

Ein Zusammenhang des unter Insulin glargin aufgetretenen Todesfalls mit der Studienmedikation wurde von den Prüfärzten und vom Sponsor als unwahrscheinlich eingestuft (ein 73-jähriger Patient mit chronischer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Hypertonie in Anamnese erlitt einen Schock und multiples Organversagen infolge einer Urosepsis).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Todesfälle“ (RR: 0,58 [0,05;6,37]; p = 0,5358). Es ereigneten sich 2 Todesfälle (0,4 %) unter Insulin degludec und 1 Todesfall (0,7 %) unter Insulin glargin. Der Todesfall unter Insulin glargin ereignete sich in der Hauptstudie NN1250-3579.

Ein Zusammenhang der beiden in der Extensionsstudie unter Insulin degludec aufgetretenen Todesfälle wurde im einen Fall als möglich (kleinzelliges Lungenkarzinom bei einem 71-jährigen Patienten), im anderen Fall als unwahrscheinlich eingestuft (unbekannte Todesursache bei einem 76-jährigen Patienten).

NN1250-3587

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Todesfälle“ (RR nicht berechenbar; p = 0,3429). Es ereignete sich kein Todesfall unter Insulin degludec und 1 Todesfall (0,5 %) unter Insulin glargin.

Ein Zusammenhang des unter Insulin glargin aufgetretenen Todesfalls mit der Studienmedikation wurde vom Prüfarzt als unwahrscheinlich eingestuft (ein 58-jähriger Patient ist infolge eines Magenkarzinoms verstorben (Herz-Kreislaufversagen, Peritonitis und Magenkarzinom mit Perforation)).

NN1250-3672

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Todesfälle“ (RR nicht berechenbar; p = 1,0000). Es ereignete sich kein Todesfall unter Insulin degludec (0 %) und 1 Todesfall (0,7 %) unter Insulin glargin.

Ein Zusammenhang des unter Insulin glargin aufgetretenen Todesfalls mit der Studienmedikation wurde vom Prüfarzt als unwahrscheinlich eingestuft (ein 63-jähriger Patient hat vermutlich einen plötzlichen Tod infolge einer ventrikulären Arrythmie erlitten).

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.

4.3.1.3.1.1.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Anzahl der Todesfälle“

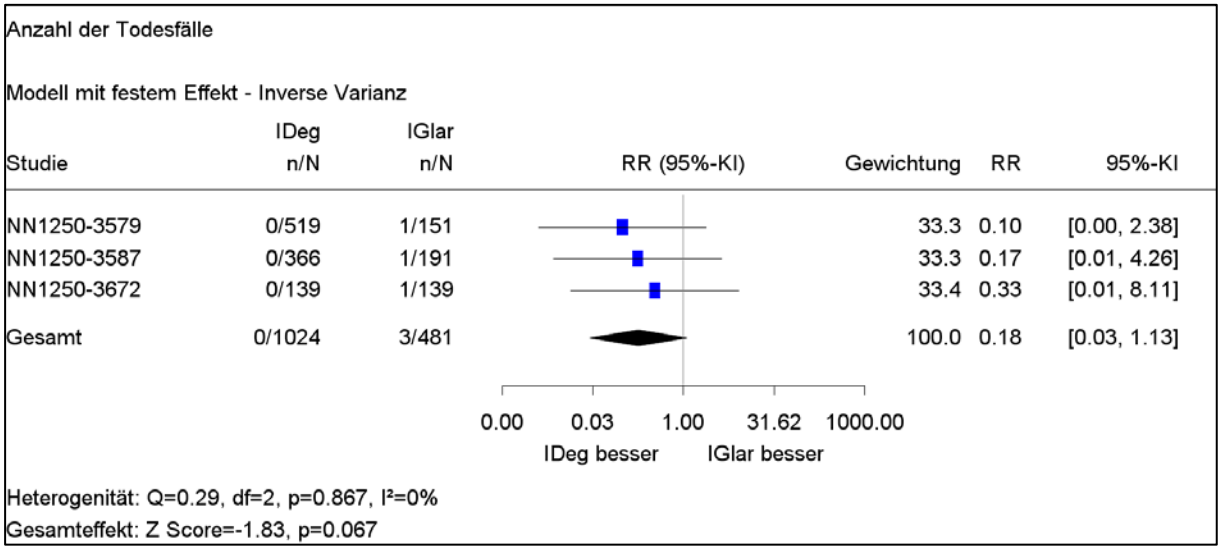


Abbildung 11: Meta-Analyse zum Endpunkt „Anzahl der Todesfälle“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,867) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Todesfälle“ (RR: 0,18 [0,03;1,13]; p = 0,067).

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

4.3.1.3.1.2 Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	Kombinierter Endpunkt (MACE) bestehend aus den folgenden Ereignissen („treatment emergent“)[a]: • Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses o **I46 Herzstillstand** I46.1 Plötzlicher Herztod, so beschrieben I46.9 Herzstillstand, nicht näher bezeichnet o **R96 Sonstiger plötzlicher Tod unbekannter Ursache** R96.0 Plötzlich eingetretener Tod R96.1 Todeseintritt innerhalb von weniger als 24 Stunden nach Beginn der Symptome, ohne anderweitige Angabe o **R98 Tod ohne Anwesenheit anderer Personen** o **R99 Sonstige ungenau oder nicht näher bezeichnete Todesursachen** • Nicht-tödlicher Schlaganfall (neue fokale neurologische Defizite, die vorübergehend (aber mindestens 24 Stunden anhalten) oder persistieren). o **G46 Zerebrale Gefäßsyndrome bei zerebrovaskulären Krankheiten** G46.3 Hirnstammsyndrom G46.4 Kleinhirnsyndrom G46.5 Rein motorisches lakunäres Syndrom G46.6 Rein sensorisches lakunäres Syndrom G46.7 Sonstige lakunäre Syndrome G46.8 Sonstige Syndrome der Hirngefäße bei zerebrovaskulären Krankheiten o **I61 Intrazerebrale Blutung** I61.0 Intrazerebrale Blutung in die Großhirnhemisphäre, subkortikal I61.1 Intrazerebrale Blutung in die Großhirnhemisphäre, kortikal I61.2 Intrazerebrale Blutung in die Großhirnhemisphäre, nicht näher bezeichnet I61.3 Intrazerebrale Blutung in den Hirnstamm I61.4 Intrazerebrale Blutung in das Kleinhirn I61.5 Intrazerebrale intraventrikuläre Blutung I61.6 Intrazerebrale Blutung an mehreren Lokalisationen I61.8 Sonstige intrazerebrale Blutung I61.9 Intrazerebrale Blutung, nicht näher bezeichnet o **I63 Hirninfarkt** (Verschluss und Stenose zerebraler und präzerebraler Arterien mit resultierendem Hirninfarkt) I63.0 Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien I63.1 Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterie I63.2 Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien I63.3 Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien I63.4 Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien I63.5 Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien I63.6 Hirninfarkt durch Thrombose der Hirnvenen, nichteitrig I63.8 Sonstiger Hirninfarkt I63.9 Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet

Studie	Operationalisierung
	o **I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet** (Zerebrovaskulärer Insult o.n.A.) • Akutes Koronarsyndrom o **I20 Angina pectoris** I20.0 Instabile Angina pectoris o **I21 Akuter Myokardinfarkt** I21.0 Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand I21.1 Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Hinterwand I21.2 Akuter transmuraler Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen I21.3 Akuter transmuraler Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation I21.4 Akuter subendokardialer Myokardinfarkt (Nichttransmuraler Myokardinfarkt o.n.A.) I21.9 Akuter Myokardinfarkt, nicht näher bezeichnet (Myokardinfarkt (akut) o.n.A.) o **I22 Rezidivierender Myokardinfarkt** (Inkl. Reinfarkt) I22.0 Rezidivierender Myokardinfarkt der Vorderwand I22.1 Rezidivierender Myokardinfarkt der Hinterwand I22.8 Rezidivierender Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen I22.9 Rezidivierender Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation o **I24 Sonstige akute ischämische Herzkrankheit** I24.0 Koronarthrombose ohne nachfolgenden Myokardinfarkt I24.8 Sonstige Formen der akuten ischämischen Herzkrankheit (Koronarinsuffizienz, coronary failure[b]) I24.9 Akute ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet Treatment emergent: Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als 30 Tage nach dem letzten Tag der randomisierten Behandlung. Die Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Nur durch das CV EAC bestätigte Ereignisse wurden in die Analysen (Risiko für MACE) eingeschlossen. Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

a: Angaben in der Tabelle bezeichnen ICD10-Codes. Die Liste der zu den drei Endpunkt-Komponenten gehörenden Ereignisse ist nicht abschließend, da sonstige Diagnosen und Symptome (bspw. Enzymveränderungen) als relevantes Ereignis berücksichtigt werden konnten.

b: Dieser zusätzliche im Studienprotokoll unter dem ICD10-Code I24.8 genannte Begriff ist in der aktuellen gültigen deutschen Version nicht enthalten.

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
NN1250-3579	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3587	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
518	9 (1,7)	151	1 (0,7)	2,62 [0,34;20,54]	2,65 [0,33;21,10]	0,01 [-0,01;0,03]	0,4700[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Die dem kombinierten Endpunkt „MACE“ zugrundeliegenden Ereignisse werden nachfolgend ergänzend dargestellt:

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
518	1 (0,2)	151	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,00 [-0,00;0,01]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
518	1 (0,2)	151	1 (0,7)	0,29 [0,02;4,63]	0,29 [0,02;4,67]	-0,00 [-0,02;0,01]	0,4007#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
518	7 (1,4)	151	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [0,00;0,02]	0,3593#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
557	9 (1,6)	169	1 (0,6)	2,73 [0,35;21,40]	2,76 [0,35;21,94]	0,01 [-0,01;0,03]	0,4672#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Die dem kombinierten Endpunkt „MACE“ zugrundeliegenden Ereignisse werden nachfolgend ergänzend dargestellt:

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
557	1 (0,2)	169	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,00 [-0,00;0,01]	1,0000#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
557	1 (0,2)	169	1 (0,6)	0,30 [0,02;4,82]	0,30 [0,02;4,86]	-0,00 [-0,02;0,01]	0,4116#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
557	7 (1,3)	169	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [0,00;0,02]	0,3630[#]

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
#: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
518	24 (4,6)	151	3 (2,0)	2,33 [0,71;7,64]	2,40 [0,71;8,07]	0,03 [-0,00;0,06]	0,1663[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Die dem kombinierten Endpunkt „MACE“ zugrundeliegenden Ereignisse werden nachfolgend ergänzend dargestellt:

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
518	2 (0,4)	151	1 (0,7)	0,58 [0,05;6,39]	0,58 [0,05;6,46]	-0,00 [-0,02;0,01]	0,5364[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
518	6 (1,2)	151	2 (1,3)	0,87 [0,18;4,29]	0,87 [0,17;4,37]	-0,00 [-0,02;0,02]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
518	17 (3,3)	151	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,03 [0,02;0,05]	0,0177[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
557	24 (4,3)	169	3 (1,8)	2,43 [0,74;7,96]	2,49 [0,74;8,38]	0,03 [-0,00;0,05]	0,1645[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Die dem kombinierten Endpunkt „MACE“ zugrundeliegenden Ereignisse werden nachfolgend ergänzend dargestellt:

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
557	2 (0,4)	169	1 (0,6)	0,61 [0,06;6,65]	0,61 [0,05;6,72]	-0,00 [-0,01;0,01]	0,5490[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
557	6 (1,1)	169	2 (1,2)	0,91 [0,19;4,47]	0,91 [0,18;4,55]	-0,00 [-0,02;0,02]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
557	17 (3,1)	169	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,03 [0,02;0,04]	0,0174[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
364	0 (0,0)	191	2 (1,0)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,00]	0,1180[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Die dem kombinierten Endpunkt „MACE“ zugrundeliegenden Ereignisse werden nachfolgend ergänzend dargestellt:

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
364	0 (0,0)	191	2 (1,0)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,00]	0,1180[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Weitere kardiovaskuläre Ereignisse traten nicht auf.

NN1250-3672

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	3 (2,2)	139	2 (1,4)	1,50 [0,25;8,84]	1,51 [0,25;9,19]	0,01 [-0,02;0,04]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Die dem kombinierten Endpunkt „MACE“ zugrundeliegenden Ereignisse werden nachfolgend ergänzend dargestellt:

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	0 (0,0)	139	1 (0,7)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,01]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	0 (0,0)	139	1 (0,7)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,01]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	3 (2,2)	139	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,02 [-0,00;0,05]	0,2473[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	3 (1,8)	159	2 (1,3)	1,44 [0,24;8,49]	1,44 [0,24;8,76]	0,01 [-0,02;0,03]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Die dem kombinierten Endpunkt „MACE“ zugrundeliegenden Ereignisse werden nachfolgend ergänzend dargestellt:

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	0 (0,0)	159	1 (0,6)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,01]	0,4892[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	0 (0,0)	159	1 (0,6)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,01]	0,4892[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	3 (1,8)	159	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,02 [-0,00;0,04]	0,2480[#]

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
#: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3579

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des kombinierten Endpunkts „MACE“ (RR: 2,62 [0,34;20,54]; p = 0,4700).

Bezüglich der Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ (RR nicht berechenbar; p = 1,0000), „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ (RR: 0,29 [0,02;4,63]; p = 0,4007) und „Akutes Koronarsyndrom“ (RR nicht berechenbar; p = 0,3593) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des kombinierten Endpunkts „MACE“ (RR: 2,33 [0,71;7,64]; p = 0,1663).

Bezüglich der Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ (RR: 0,58 [0,05;6,39]; p = 0,5364) und „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ (RR: 0,87 [0,18;4,29]; p = 1,0000) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

Bezüglich der Komponente „Akutes Koronarsyndrom“ (RR nicht berechenbar; p = 0,0177) traten unter Insulin degludec statistisch signifikant mehr Ereignisse auf als unter Insulin glargin (3,3 % unter Insulin degludec vs. 0,0 % unter Insulin glargin).

In der kardiovaskulären Langzeitstudie EX1250-4080 (siehe Modul 4C) zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich kardiovaskulärer Langzeitendpunkte, sodass die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bestätigt wurde.

NN1250-3587

Unter Insulin degludec traten in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation keine Ereignisse bezüglich des kombinierten Endpunkts „MACE“ auf. Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse unter Insulin glargin zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (RR nicht berechenbar; p = 0,1180).

Bezüglich der Komponente „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (RR nicht berechenbar; p = 0,1180).

Bezüglich der Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ und „Akutes Koronarsyndrom“ traten weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin Ereignisse auf.

NN1250-3672

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des kombinierten Endpunkts „MACE“ (RR: 1,50 [0,25;8,84]; p = 1,0000).

Bezüglich der Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ (RR nicht berechenbar; p = 1,0000), „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ (RR nicht berechenbar; p = 1,0000) und „Akutes Koronarsyndrom“ (RR nicht berechenbar; p = 0,2473) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

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.

4.3.1.3.1.2.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)“

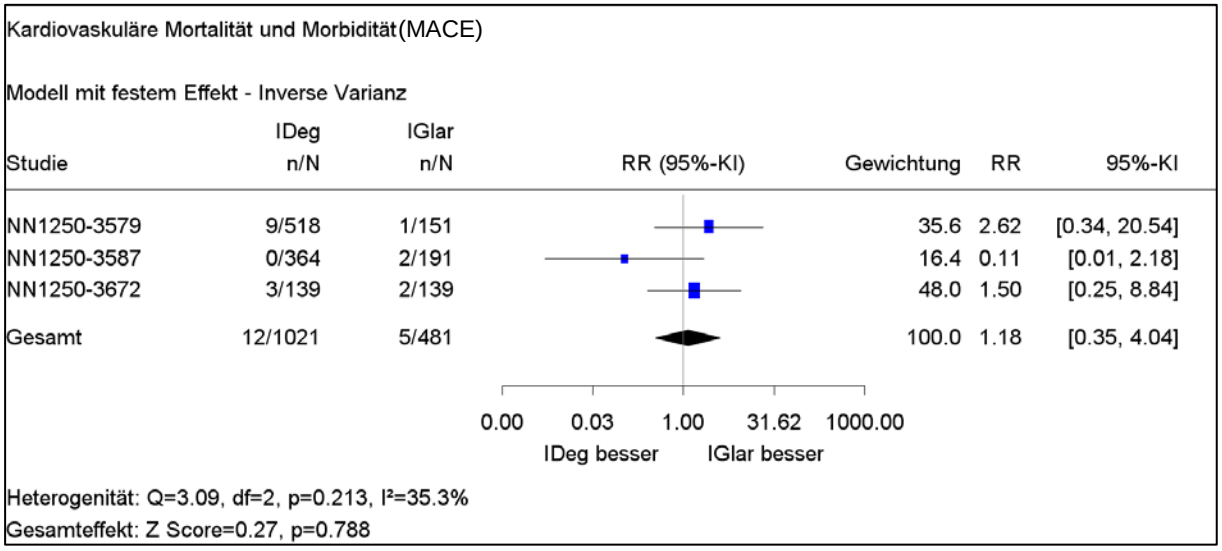


Abbildung 12: Meta-Analyse zum Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,213) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „MACE“ (RR: 1,18 [0,35;4,04]; p = 0,788).

4.3.1.3.1.3 Änderung des HbA_{1c}-Wertes – RCT

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	Messung des HbA_{1c}-Wertes mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes wurde als Differenz des Wertes nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Messung des HbA_{1c}-Wertes mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes wurde als Differenz des Wertes nach 104 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.
NN1250-3587	Messung des HbA_{1c}-Wertes mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes wurde als Differenz des Wertes nach 26 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.
NN1250-3672	Messung des HbA_{1c}-Wertes mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes wurde als Differenz des Wertes nach 26 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.

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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ 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
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3579

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
519	8,183 (0,8)	7,034 (0,84)	-1,16 (0,03)	151	8,307 (0,8)	6,93 (0,77)	-1,33 (0,06)	0,17 [0,03;0,31]; 0,0188	0,12 [-0,08;0,33]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-66: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

HbA_{1c}-Wert	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**
Woche 0	516	8,2 (0,8)	0,0 (0,0)	151	8,3 (0,8)	0,0 (0,0)
Woche 12	479	7,6 (0,9)	-0,6 (0,9)	139	7,6 (0,9)	-0,7 (0,9)
Woche 16	474	7,4 (0,8)	-0,8 (0,9)	137	7,4 (0,9)	-1,0 (0,9)
Woche 26	455	7,2 (0,8)	-1,0 (0,9)	131	7,1 (0,8)	-1,2 (1,0)
Woche 40	443	7,1 (0,8)	-1,1 (0,9)	126	7,0 (0,8)	-1,3 (1,0)
Woche 52	430	7,0 (0,8)	-1,1 (0,9)	123	6,9 (0,8)	-1,4 (0,9)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl ausgewerteter Patienten						

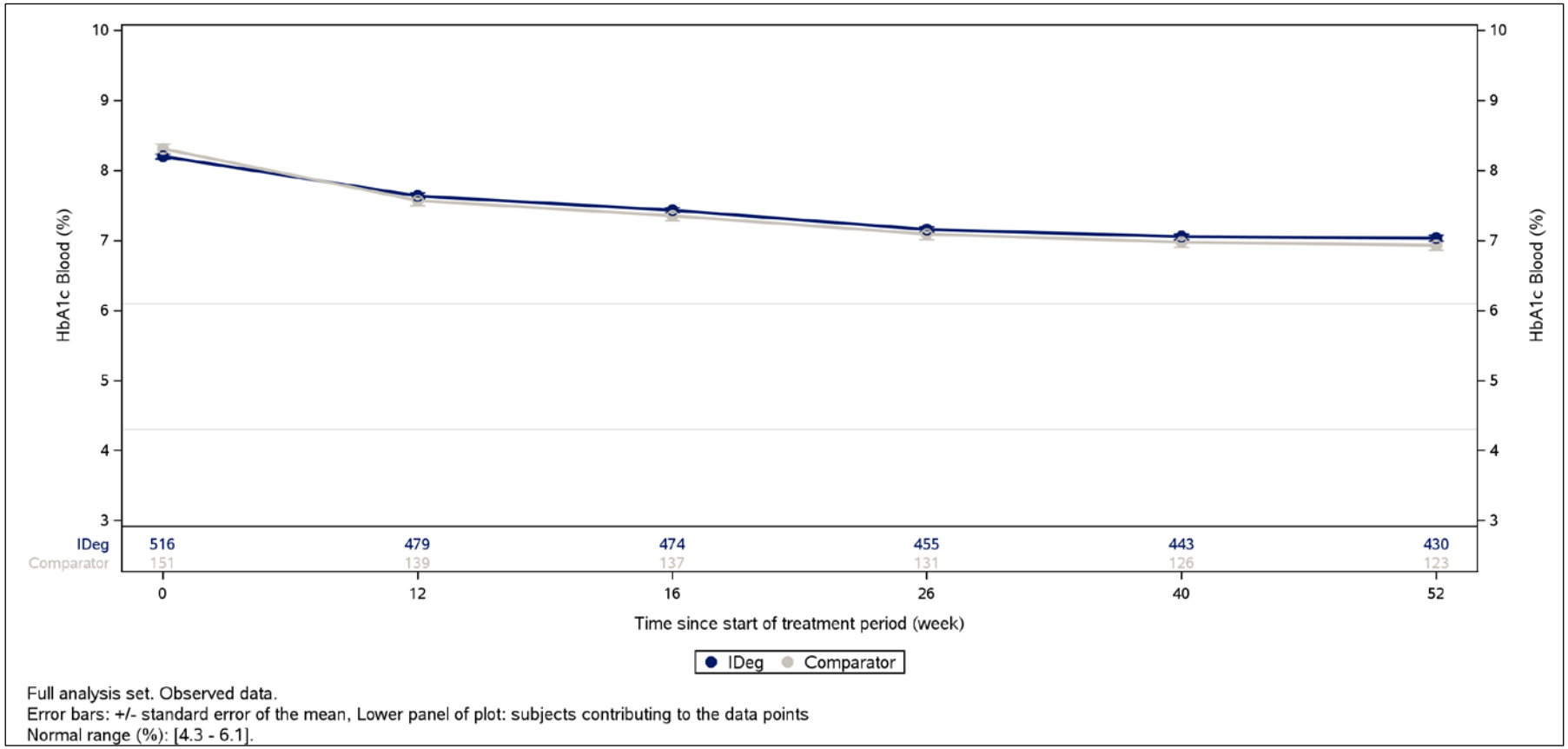


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
560	8,19 (0,8)	7,028 (0,84)	-1,17 (0,03)	169	8,32 (0,79)	6,945 (0,77)	-1,32 (0,06)	0,15 [0,01;0,29]; 0,0356	0,10 [-0,10;0,30]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-68: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

HbA_{1c}-Wert	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**
Woche 0	555	8,2 (0,8)	0,0 (0,0)	168	8,3 (0,8)	0,0 (0,0)
Woche 12	511	7,6 (0,9)	-0,6 (0,9)	150	7,6 (0,9)	-0,7 (0,9)
Woche 16	503	7,4 (0,8)	-0,8 (0,9)	145	7,4 (0,9)	-0,9 (0,9)
Woche 26	474	7,1 (0,8)	-1,1 (0,9)	136	7,1 (0,8)	-1,2 (0,9)
Woche 40	460	7,0 (0,8)	-1,1 (0,9)	131	7,0 (0,8)	-1,3 (1,0)
Woche 52	447	7,0 (0,8)	-1,2 (0,9)	128	6,9 (0,8)	-1,4 (0,9)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl ausgewerteter Patienten						

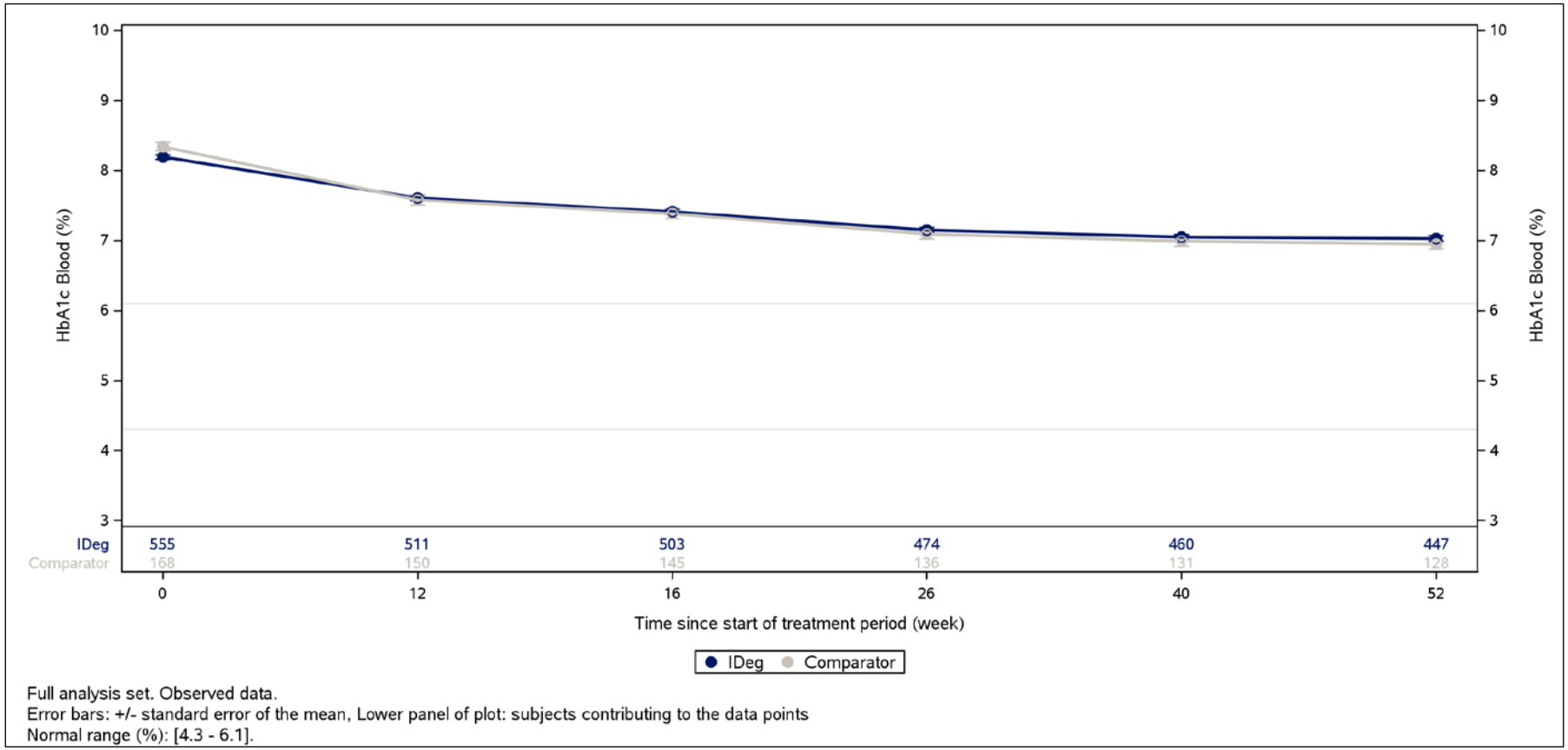


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
519	8,135 (0,78)	7,035 (0,82)	-1,13 (0,04)	151	8,272 (0,79)	6,955 (0,73)	-1,26 (0,07)	0,12 [-0,03;0,28]; 0,1266	0,10 [-0,13;0,32]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-70: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

HbA_{1c}-Wert	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**
Woche 0	516	8,2 (0,8)	0,0 (0,0)	151	8,3 (0,8)	0,0 (0,0)
Woche 12	479	7,6 (0,9)	-0,6 (0,9)	139	7,6 (0,9)	-0,7 (0,9)
Woche 16	474	7,4 (0,8)	-0,8 (0,9)	137	7,4 (0,9)	-1,0 (0,9)
Woche 26	455	7,2 (0,8)	-1,0 (0,9)	131	7,1 (0,8)	-1,2 (1,0)
Woche 40	443	7,1 (0,8)	-1,1 (0,9)	126	7,0 (0,8)	-1,3 (1,0)
Woche 52	430	7,0 (0,8)	-1,1 (0,9)	123	6,9 (0,8)	-1,4 (0,9)
Woche 53	382	7,0 (0,8)	-1,2 (0,9)	102	7,0 (0,8)	-1,3 (1,0)
Woche 65	374	7,2 (0,8)	-1,0 (0,9)	103	7,1 (0,8)	-1,3 (1,0)
Woche 79	374	7,1 (0,8)	-1,0 (0,9)	102	7,0 (0,7)	-1,3 (0,9)
Woche 91	364	7,1 (0,8)	-1,0 (0,9)	96	7,0 (0,7)	-1,2 (1,0)
Woche 105	361	7,0 (0,8)	-1,1 (0,9)	96	7,0 (0,7)	-1,3 (0,9)

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation.
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

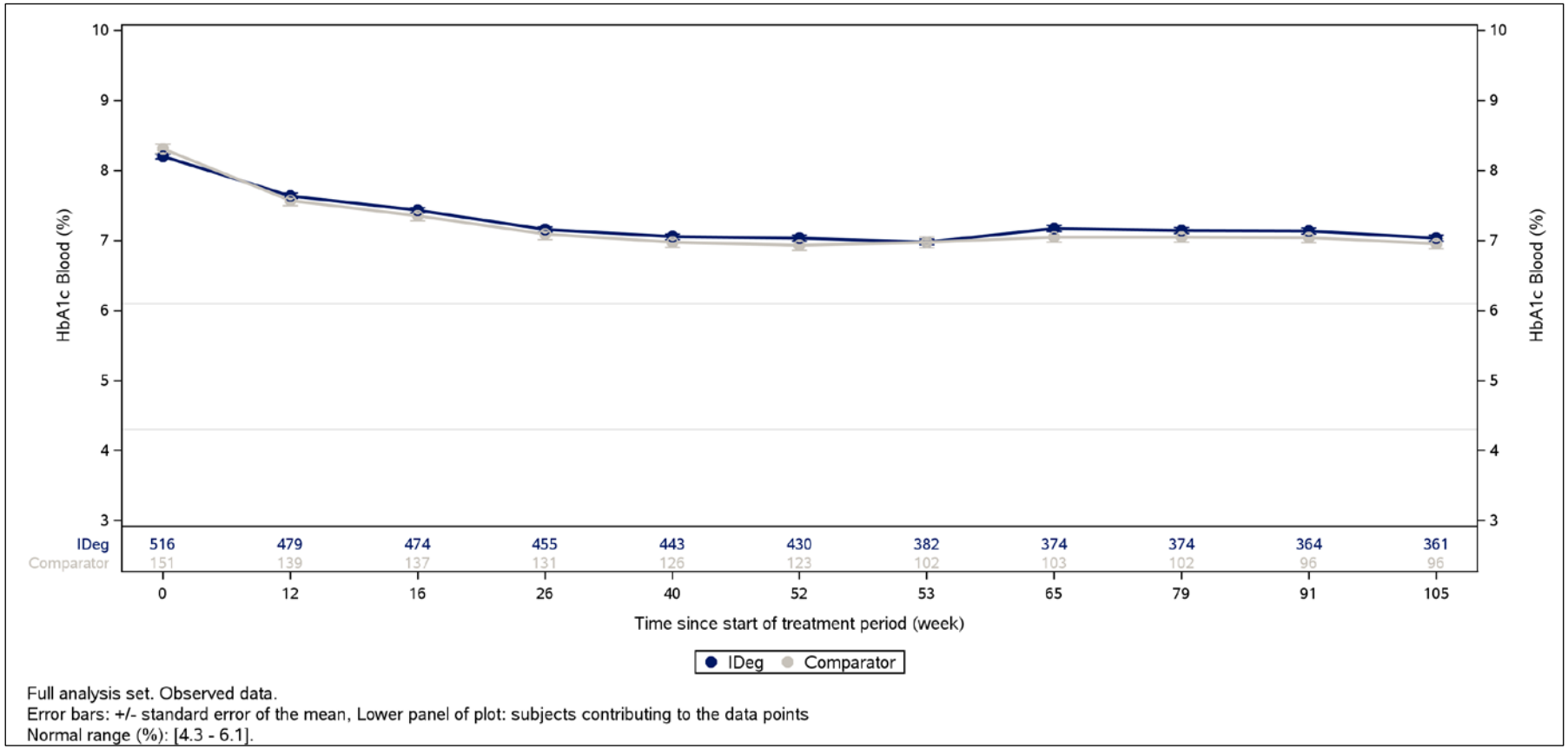


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
560	8,142 (0,79)	7,044 (0,83)	-1,13 (0,04)	169	8,29 (0,77)	6,974 (0,74)	-1,25 (0,07)	0,12 [-0,03;0,27]; 0,1306	0,09 [-0,13;0,31]

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-72: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

HbA_{1c}-Wert	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**
Woche 0	555	8,2 (0,8)	0,0 (0,0)	168	8,3 (0,8)	0,0 (0,0)
Woche 12	511	7,6 (0,9)	-0,6 (0,9)	150	7,6 (0,9)	-0,8 (0,9)
Woche 16	503	7,4 (0,8)	-0,8 (0,9)	145	7,4 (0,9)	-0,9 (0,9)
Woche 26	474	7,1 (0,8)	-1,1 (0,9)	136	7,1 (0,8)	-1,2 (0,9)
Woche 40	460	7,0 (0,8)	-1,1 (0,9)	131	7,0 (0,8)	-1,3 (1,0)
Woche 52	447	7,0 (0,8)	-1,2 (0,9)	128	6,9 (0,8)	-1,4 (0,9)
Woche 53	397	7,0 (0,7)	-1,2 (0,9)	107	7,0 (0,8)	-1,3 (0,9)
Woche 65	388	7,2 (0,8)	-1,0 (0,9)	107	7,1 (0,8)	-1,2 (1,0)
Woche 79	389	7,1 (0,8)	-1,0 (0,9)	106	7,0 (0,7)	-1,3 (0,9)
Woche 91	379	7,1 (0,8)	-1,0 (0,9)	100	7,0 (0,8)	-1,2 (1,0)
Woche 105	375	7,0 (0,8)	-1,1 (0,9)	101	7,0 (0,7)	-1,3 (0,9)

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation.
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

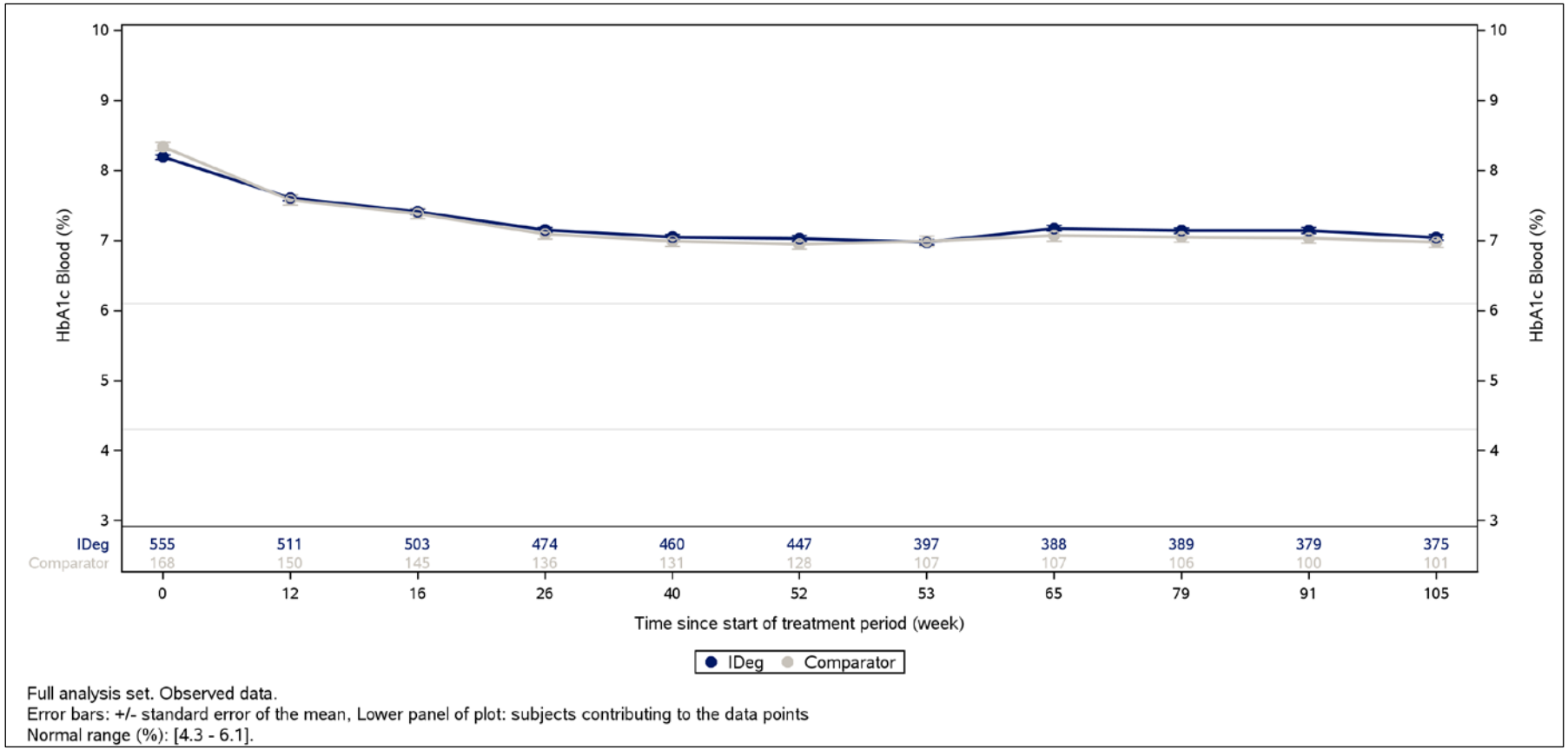


Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3587

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
366	8,317 (0,83)	7,049 (0,92)	-1,25 (0,04)	191	8,275 (0,81)	7,047 (0,84)	-1,24 (0,06)	-0,01 [-0,16;0,14]; 0,9013	0,00 [-0,18;0,18]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-74: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

HbA_{1c}-Wert	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**
Woche 0	366	8,3 (0,8)	0,0 (0,0)	190	8,3 (0,8)	0,0 (0,0)
Woche 12	351	7,5 (0,9)	-0,8 (0,9)	184	7,5 (0,9)	-0,8 (0,9)
Woche 16	356	7,4 (0,9)	-0,9 (1,0)	182	7,4 (1,0)	-0,9 (1,0)
Woche 26	347	7,0 (0,9)	-1,3 (1,0)	175	7,0 (0,8)	-1,2 (0,9)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl ausgewerteter Patienten						

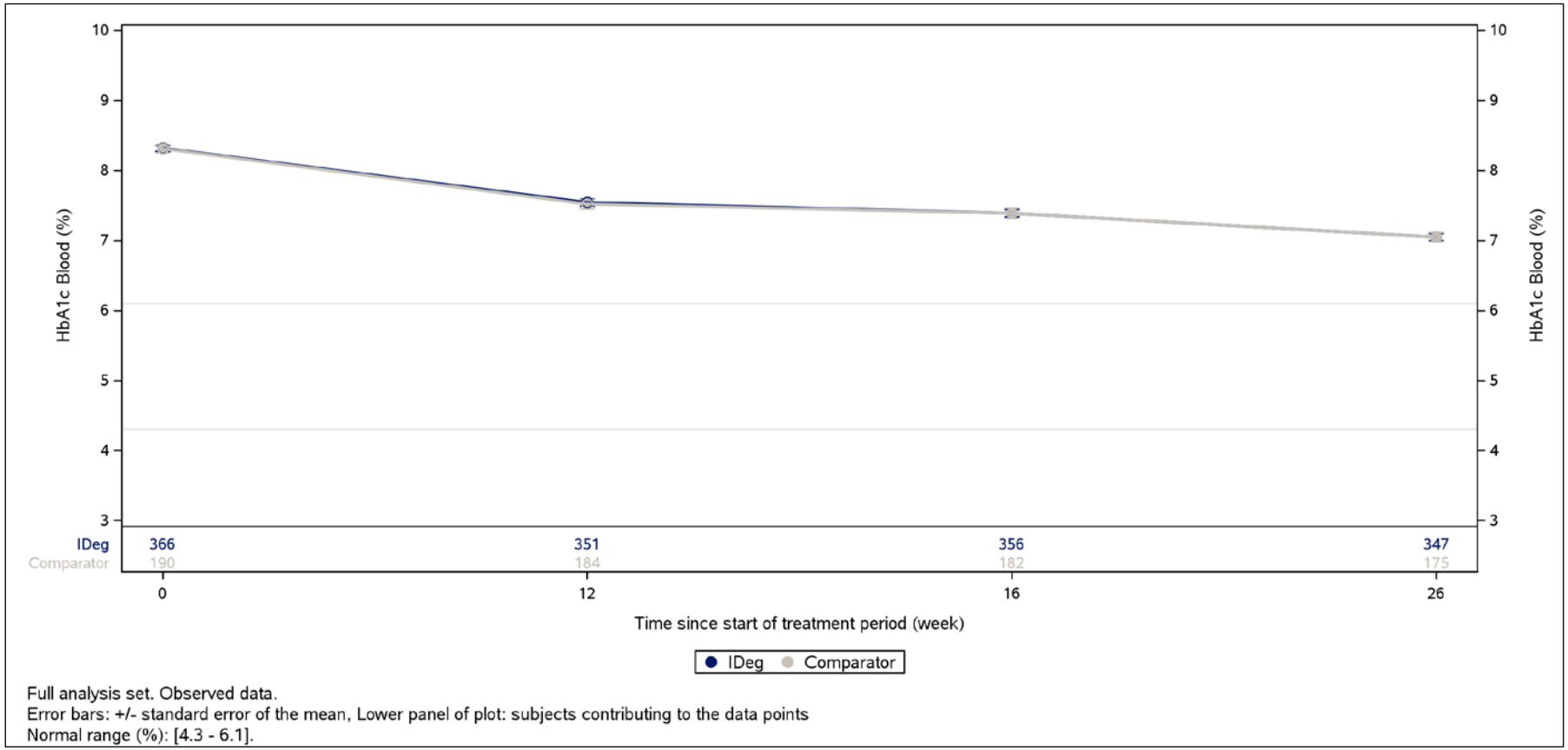


Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3672

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
139	8,353 (0,99)	7,083 (0,88)	-1,25 (0,08)	139	8,329 (0,82)	7,022 (0,86)	-1,27 (0,08)	0,02 [-0,19;0,23]; 0,8773	0,07 [-0,18;0,32]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-76: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

HbA_{1c}-Wert	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**
Woche 0	139	8,4 (1,0)	0,0 (0,0)	139	8,3 (0,8)	0,0 (0,0)
Woche 12	125	7,7 (1,1)	-0,7 (1,1)	131	7,7 (1,0)	-0,6 (0,9)
Woche 16	128	7,4 (0,9)	-1,0 (1,0)	128	7,3 (1,0)	-1,0 (1,0)
Woche 26	127	7,1 (0,9)	-1,3 (1,0)	122	7,0 (0,9)	-1,3 (0,9)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl ausgewerteter Patienten						

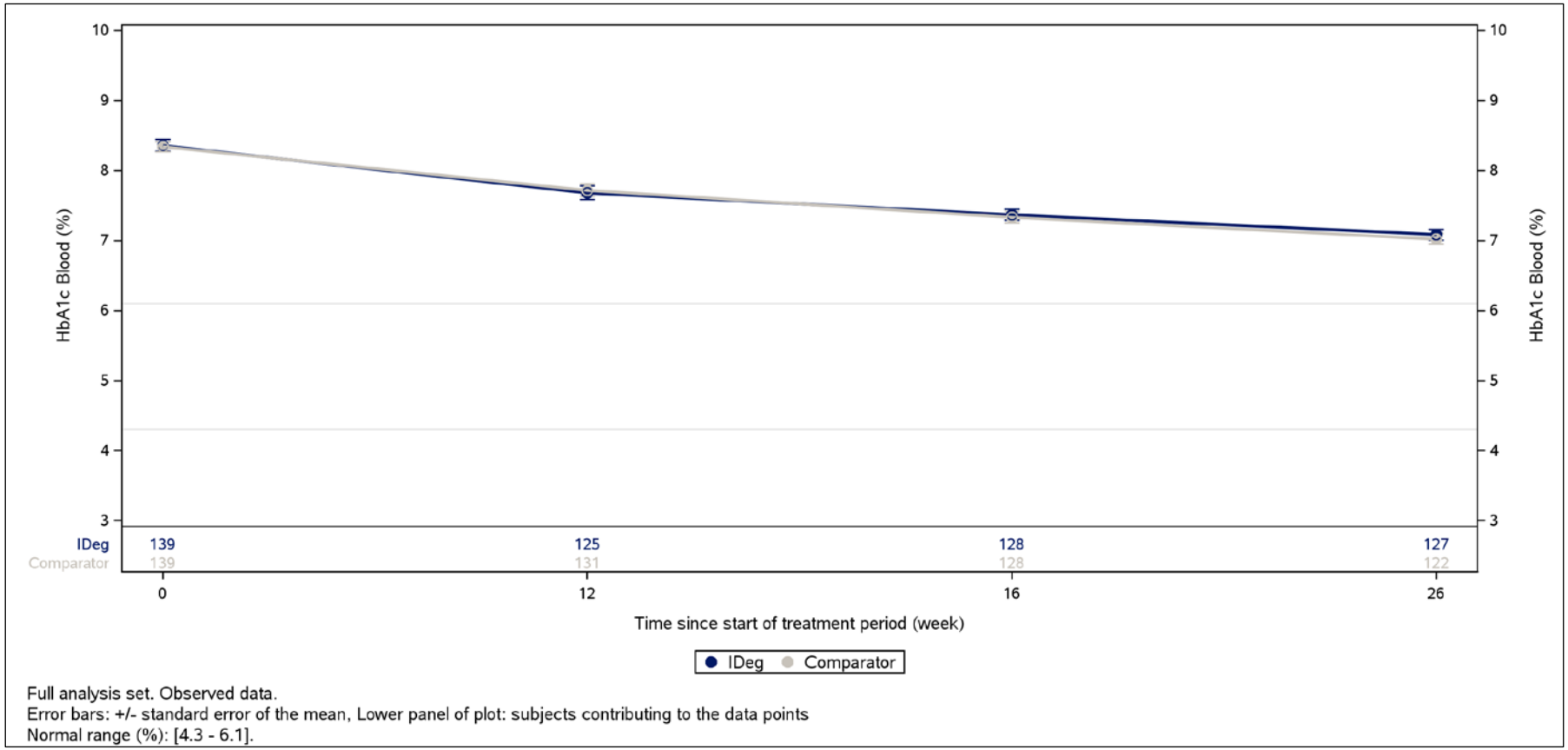


Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
166	8,341 (1,01)	7,03 (0,92)	-1,29 (0,07)	159	8,324 (0,82)	6,955 (0,86)	-1,33 (0,07)	0,04 [-0,15;0,24]; 0,6624	0,08 [-0,15;0,32]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-78: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

HbA_{1c}-Wert	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Änderung (SD)**
Woche 0	166	8,3 (1,0)	0,0 (0,0)	159	8,3 (0,8)	0,0 (0,0)
Woche 12	148	7,6 (1,1)	-0,7 (1,0)	149	7,6 (1,0)	-0,7 (0,9)
Woche 16	149	7,3 (0,9)	-1,0 (1,0)	145	7,3 (1,0)	-1,0 (1,0)
Woche 26	147	7,0 (0,9)	-1,3 (1,0)	140	7,0 (0,9)	-1,4 (0,9)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl ausgewerteter Patienten						

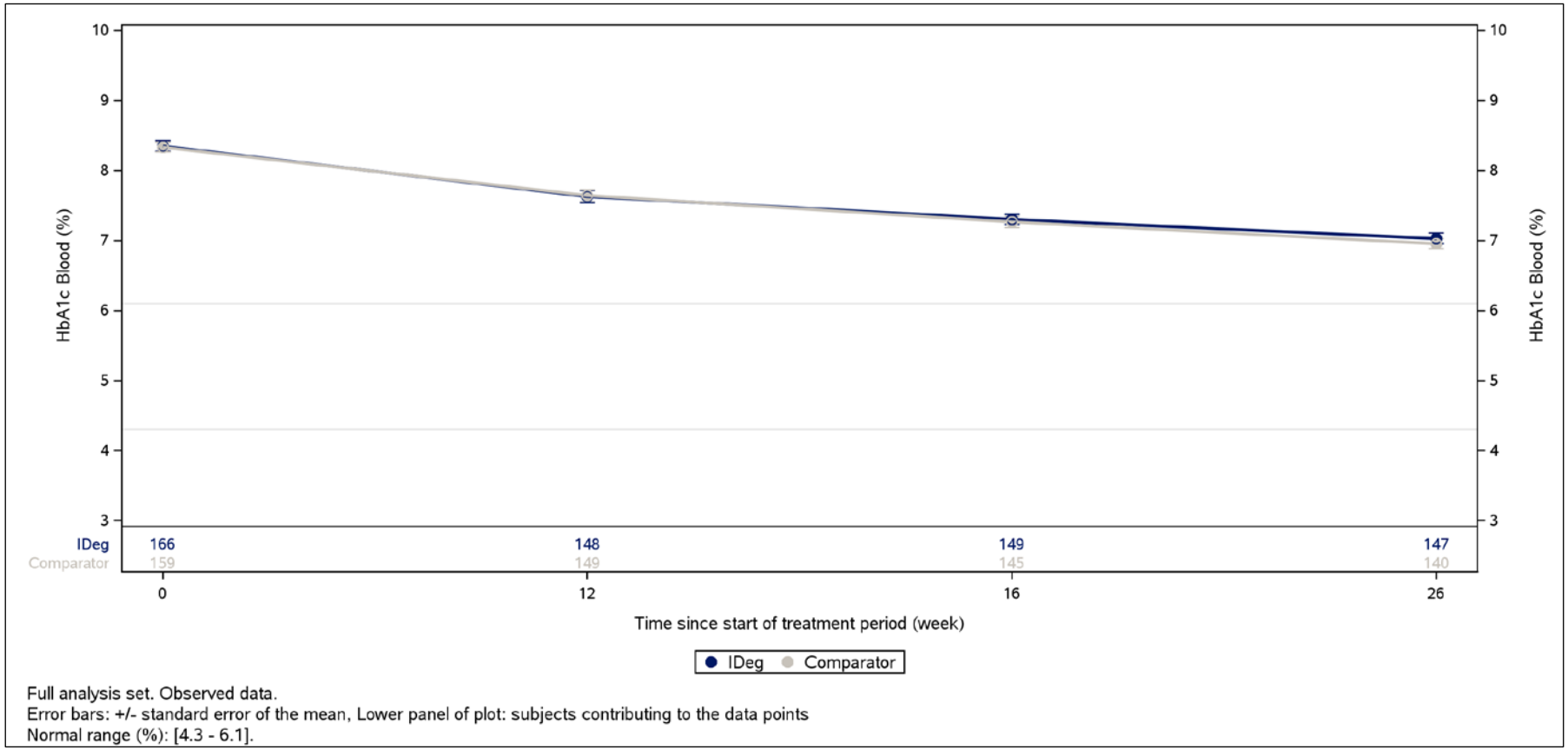


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (adjustierte MWD: 0,17 [0,03;0,31]; p = 0,0188). Der Effekt war jedoch nicht klinisch relevant (Hedges‘ g: 0,12 [-0,08;0,33]).

Da die Obergrenze des 95 %-KI der adjustierten MWD ≤ 0,4 %-Punkte betrug, wurde das primäre Ziel der Studie (Nicht-Unterlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes) erreicht [75].

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein zwischen Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar ausgeprägtes Absinken des HbA_{1c}-Wertes bis zur Woche 26. Im Anschluss an die Woche 26 zeichnete sich bezüglich des HbA_{1c}-Wertes ein Plateau mit parallelem Verlauf ab.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (adjustierte MWD: 0,12 [-0,03;0,28]; p = 0,1266).

Während der an die Studie NN1250-3579 folgenden weiteren 52 Wochen der Studie NN1250-3643 zeigten sich bezüglich des Verlaufs des HbA_{1c}-Wertes keine wesentlichen Änderungen.

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (adjustierte MWD: -0,01 [-0,16;0,14]; p = 0,9013).

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein zwischen Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar ausgeprägtes Absinken des HbA_{1c}-Wertes bis zur Woche 26.

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (adjustierte MWD: 0,02 [-0,19;0,23]; p = 0,8773).

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein zwischen Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar ausgeprägtes Absinken des HbA_{1c}-Wertes bis zur Woche 26.

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.

4.3.1.3.1.3.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“

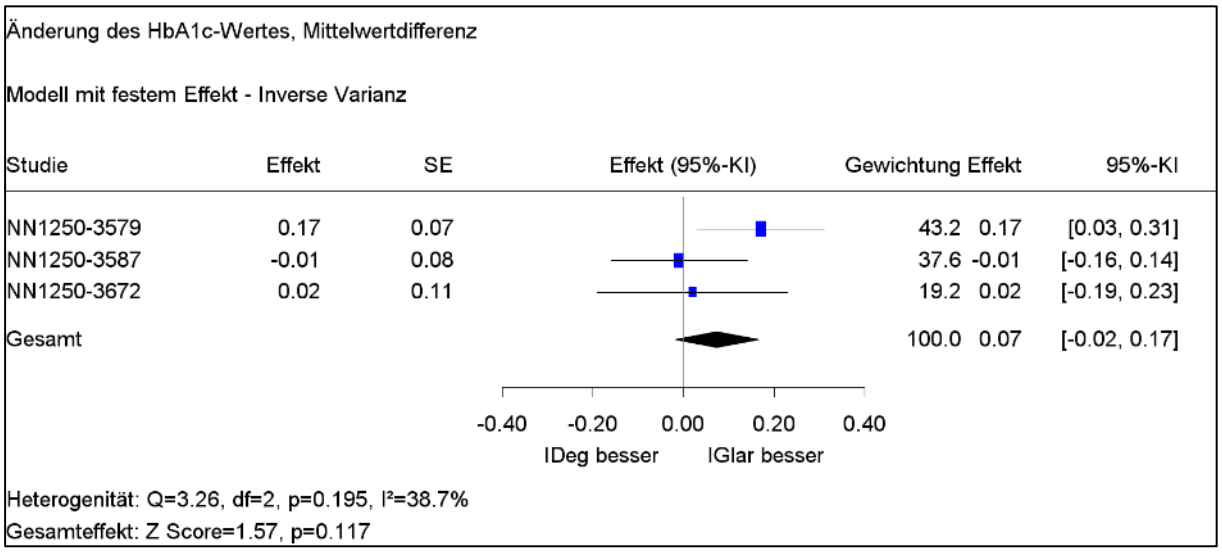


Abbildung 20: Meta-Analyse zum Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (MWD)

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,195) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (MWD: 0,07 [-0,02;0,17]; p = 0,117).

4.3.1.3.1.4 Gesundheitszustand mittels TRIM-D – RCT

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels TRIM-D“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	Mittlere Änderung der folgenden TRIM-D Domänen nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn: • Tägliches Leben • Psychologische Gesundheit
NN1250-3587	Mittlere Änderung der folgenden TRIM-D Domänen nach 26 Wochen gegenüber Studienbeginn: • Tägliches Leben • Psychologische Gesundheit
NN1250-3672	Mittlere Änderung der folgenden TRIM-D Domänen nach 26 Wochen gegenüber Studienbeginn: • Tägliches Leben • Psychologische Gesundheit

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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D“ 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
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Rücklaufquoten aus Studie NN1250-3579

Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 519)	**IGlar (N = 151)**
Woche 0	504 (97,1 %)	144 (95,4 %)
Woche 26	444 (85,5 %)	126 (83,4 %)
Woche 52	420 (80,9 %)	118 (78,1 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-82: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 519)	**IGlar (N = 151)**
Woche 0	504 (97,1 %)	144 (95,4 %)
Woche 26	445 (85,7 %)	126 (83,4 %)
Woche 52	423 (81,5 %)	120 (79,5 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 560)	**IGlar (N = 169)**
Woche 0	542 (96,8 %)	159 (94,1 %)
Woche 26	463 (82,7 %)	132 (78,1 %)
Woche 52	437 (78,0 %)	123 (72,8 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-84: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 560)	**IGlar (N = 169)**
Woche 0	542 (96,8 %)	159 (94,1 %)
Woche 26	463 (82,7 %)	132 (78,1 %)
Woche 52	440 (78,6 %)	125 (74,0 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Rücklaufquoten aus Studie NN1250-3587

Tabelle 4-85: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 366)	**IGlar (N = 191)**
Woche 0	365 (99,7 %)	190 (99,5 %)
Woche 12	353 (96,4 %)	183 (95,8 %)
Woche 26	346 (94,5 %)	174 (91,1 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-86: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 366)	**IGlar (N = 191)**
Woche 0	365 (99,7 %)	190 (99,5 %)
Woche 12	352 (96,2 %)	183 (95,8 %)
Woche 26	345 (94,3 %)	174 (91,1 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Rücklaufquoten aus Studie NN1250-3672

Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 139)	**IGlar (N = 139)**
Woche 0	133 (95,7 %)	137 (98,6 %)
Woche 12	123 (88,5 %)	128 (92,1 %)
Woche 26	124 (89,2 %)	122 (87,8 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-88: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 139)	**IGlar (N = 139)**
Woche 0	134 (96,4 %)	138 (99,3 %)
Woche 12	124 (89,2 %)	128 (92,1 %)
Woche 26	124 (89,2 %)	121 (87,1 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-89: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 166)	**IGlar (N = 159)**
Woche 0	159 (95,8 %)	156 (98,1 %)
Woche 12	146 (88,0 %)	145 (91,2 %)
Woche 26	144 (86,7 %)	140 (88,1 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-90: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 166)	**IGlar (N = 159)**
Woche 0	160 (96,4 %)	157 (98,7 %)
Woche 12	147 (88,6 %)	145 (91,2 %)
Woche 26	144 (86,7 %)	139 (87,4 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme in allen Studien betrugen zu allen Erhebungszeiten mindestens 70 %. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3579

Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
519	77,79 (18,9)	81,03 (17,3)	3,57 (0,80)	151	76,14 (20,1)	79,28 (17,9)	2,70 (1,51)	0,87 [-2,49;4,23]; 0,6110	0,10 [-0,10;0,30]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
519	77,51 (17,3)	85,77 (16)	8,69 (0,69)	151	75,66 (18,5)	85,19 (13,9)	8,86 (1,30)	-0,17 [-3,06;2,72]; 0,9062	0,04 [-0,17;0,24]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
560	77,68 (19,1)	80,97 (17,3)	3,61 (0,78)	169	75,97 (19,9)	79,55 (17,7)	2,89 (1,48)	0,72 [-2,57;4,01]; 0,6669	0,08 [-0,12;0,28]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
560	77,33 (17,5)	85,6 (16,1)	8,64 (0,68)	169	75,56 (18,5)	85,55 (13,7)	9,14 (1,28)	-0,50 [-3,35;2,35]; 0,7332	0,00 [-0,20;0,20]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

NN1250-3587

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
366	75,22 (17,8)	78,64 (17,8)	3,17 (0,84)	191	76,65 (16,1)	78,86 (17,3)	2,85 (1,19)	0,33 [-2,55;3,20]; 0,8237	-0,01 [-0,19;0,17]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
366	73,21 (19,2)	80,8 (16,3)	7,45 (0,79)	191	73,7 (18,6)	79,42 (18,7)	6,26 (1,12)	1,19 [-1,51;3,89]; 0,3875	0,08 [-0,10;0,26]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

NN1250-3672

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
139	76,08 (19,6)	80,41 (15,8)	3,50 (1,31)	139	77,78 (19,3)	81,27 (15,6)	3,81 (1,31)	-0,31 [-3,98;3,35]; 0,8674	-0,05 [-0,30;0,20]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
139	76,01 (17,6)	85,39 (14,4)	8,87 (1,24)	139	77,95 (17,3)	82,89 (17,9)	5,76 (1,24)	3,11 [-0,36;6,59]; 0,0790	0,15 [-0,10;0,40]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-99: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
166	76,11 (19,7)	80,81 (15,8)	3,85 (1,20)	159	78,2 (18,7)	80,68 (15,7)	2,85 (1,20)	1,01 [-2,36;4,37]; 0,5564	0,01 [-0,22;0,24]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
166	75,89 (17,7)	85,07 (14,6)	8,97 (1,16)	159	77,1 (16,9)	83,09 (17,6)	6,42 (1,18)	2,55 [-0,73;5,82]; 0,1268	0,12 [-0,11;0,36]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (adjustierte MWD: 0,87 [-2,49;4,23]; p = 0,6110).

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Komponente „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (adjustierte MWD: -0,17 [-3,06;2,72]; p = 0,9062).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (adjustierte MWD: 0,33 [-2,55;3,20]; p = 0,8237).

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Komponente „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (adjustierte MWD: 1,19 [-1,51;3,89]; p = 0,3875).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (adjustierte MWD: -0,31 [-3,98;3,35]; p = 0,8674).

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Komponente „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (adjustierte MWD: 3,11 [-0,36;6,59]; p = 0,0790).

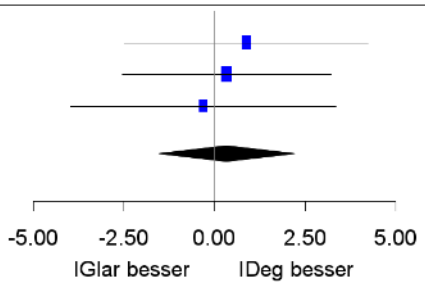
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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

4.3.1.3.1.4.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D“

Gesundheitszustand mittels TRIM-D [Subscore Tägliches Leben], Mittelwertdifferenz

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

Studie	Effekt	SE	Gewichtung	Effekt	95%-KI
NN1250-3579	0.87	1.71	31.2	0.87	[-2.49, 4.23]
NN1250-3587	0.33	1.47	42.6	0.33	[-2.55, 3.21]
NN1250-3672	-0.31	1.87	26.2	-0.31	[-3.98, 3.36]
Gesamt			100.0	0.33	[-1.55, 2.21]



Heterogenität: Q=0.22, df=2, p=0.897, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.35, p=0.730

Abbildung 21: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (MWD)

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,897) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (MWD: 0,33 [-1,55;2,21]; p = 0,730).

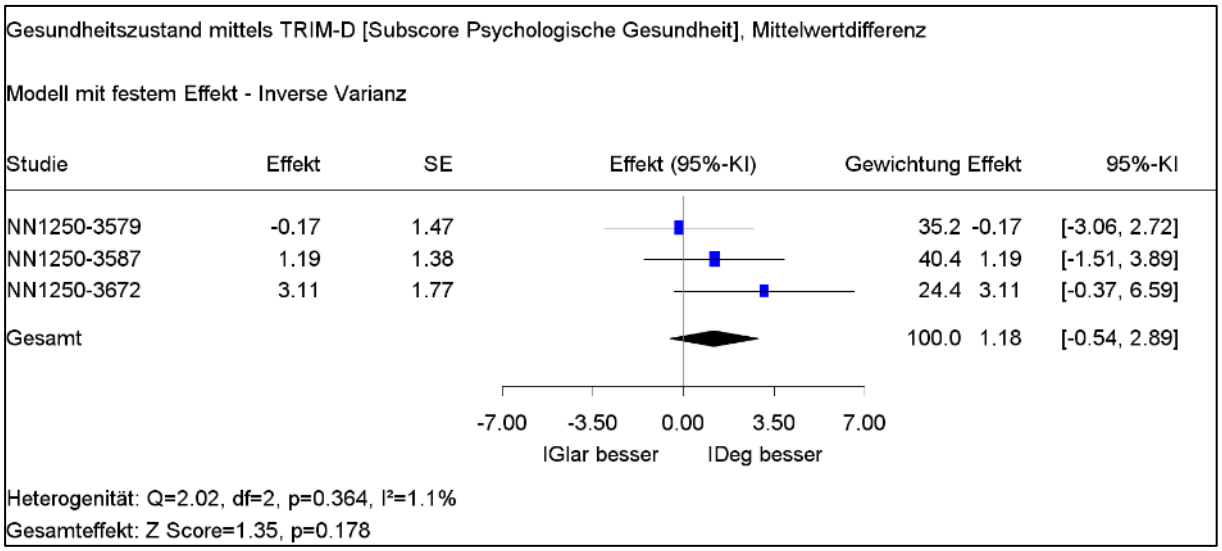


Abbildung 22: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (MWD)

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,364) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (MWD: 1,18 [-0,54;2.89]; p = 0,178).

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – RCT

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	Die mittlere Änderung der SF-36 Summenscores für psychisches Wohlbefinden und körperliches Wohlbefinden wurden als Differenz des Wertes nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Die mittlere Änderung der SF-36 Summenscores für psychisches Wohlbefinden und körperliches Wohlbefinden wurden als Differenz des Wertes nach 104 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.
NN1250-3587	Die mittlere Änderung der SF-36 Summenscores für psychisches Wohlbefinden und körperliches Wohlbefinden wurden als Differenz des Wertes nach 26 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.
NN1250-3672	Die mittlere Änderung der SF-36 Summenscores für psychisches Wohlbefinden und körperliches Wohlbefinden wurden als Differenz des Wertes nach 26 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.

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 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36“ 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
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Rücklaufquoten aus Studie NN1250-3579

Tabelle 4-103: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 519)	**IGlar (N = 151)**
Woche 0	518 (99,8 %)	150 (99,3 %)
Woche 26	454 (87,5 %)	129 (85,4 %)
Woche 52	427 (82,3 %)	122 (80,8 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-104: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 519)	**IGlar (N = 151)**
Woche 0	518 (99,8 %)	150 (99,3 %)
Woche 26	454 (87,5 %)	129 (85,4 %)
Woche 52	427 (82,3 %)	122 (80,8 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-105: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 560)	**IGlar (N = 169)**
Woche 0	556 (99,3 %)	167 (98,8 %)
Woche 26	473 (84,5 %)	135 (79,9 %)
Woche 52	444 (79,3 %)	128 (75,7 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-106: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 560)	**IGlar (N = 169)**
Woche 0	556 (99,3 %)	167 (98,8 %)
Woche 26	473 (84,5 %)	135 (79,9 %)
Woche 52	444 (79,3 %)	128 (75,7 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Rücklaufquoten aus Studie NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-107: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 519)	**IGlar (N = 151)**
Woche 0	518 (99,8 %)	150 (99,3 %)
Woche 26	454 (87,5 %)	129 (85,4 %)
Woche 52	427 (82,3 %)	122 (80,8 %)
Woche 105	285 (54,9 %)	72 (47,7 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-108: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 519)	**IGlar (N = 151)**
Woche 0	518 (99,8 %)	150 (99,3 %)
Woche 26	454 (87,5 %)	129 (85,4 %)
Woche 52	427 (82,3 %)	122 (80,8 %)
Woche 105	285 (54,9 %)	72 (47,7 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 560)	**IGlar (N = 169)**
Woche 0	556 (99,3 %)	167 (98,8 %)
Woche 26	473 (84,5 %)	135 (79,9 %)
Woche 52	444 (79,3 %)	128 (75,7 %)
Woche 105	298 (53,2 %)	75 (44,4 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-110: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 560)	**IGlar (N = 169)**
Woche 0	556 (99,3 %)	167 (98,8 %)
Woche 26	473 (84,5 %)	135 (79,9 %)
Woche 52	444 (79,3 %)	128 (75,7 %)
Woche 105	298 (53,2 %)	75 (44,4 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Rücklaufquoten aus Studie NN1250-3587

Tabelle 4-111: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 366)	**IGlar (N = 191)**
Woche 0	365 (99,7 %)	191 (100,0 %)
Woche 12	353 (96,4 %)	183 (95,8 %)
Woche 26	347 (94,8 %)	174 (91,1 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-112: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 366)	**IGlar (N = 191)**
Woche 0	365 (99,7 %)	191 (100,0 %)
Woche 12	353 (96,4 %)	183 (95,8 %)
Woche 26	347 (94,8 %)	174 (91,1 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Rücklaufquoten aus Studie NN1250-3672

Tabelle 4-113: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 139)	**IGlar (N = 139)**
Woche 0	137 (98,6 %)	137 (98,6 %)
Woche 12	125 (89,9 %)	131 (94,2 %)
Woche 26	125 (89,9 %)	122 (87,8 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-114: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 139)	**IGlar (N = 139)**
Woche 0	137 (98,6 %)	137 (98,6 %)
Woche 12	125 (89,9 %)	131 (94,2 %)
Woche 26	125 (89,9 %)	122 (87,8 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-115: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 166)	**IGlar (N = 159)**
Woche 0	163 (98,2 %)	156 (98,1 %)
Woche 12	149 (89,8 %)	148 (93,1 %)
Woche 26	145 (87,3 %)	140 (88,1 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-116: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Woche	**Anzahl (%) Patienten mit Daten**	
	IDeg (N = 166)	**IGlar (N = 159)**
Woche 0	163 (98,2 %)	156 (98,1 %)
Woche 12	149 (89,8 %)	148 (93,1 %)
Woche 26	145 (87,3 %)	140 (88,1 %)
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme in allen Studien betrugen zu allen Erhebungszeiten (Ausnahme Studie NN1250-3643, Woche 105) mindestens 70 %. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3579

Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
519	48,76 (11,3)	49,77 (10,4)	1,05 (0,41)	151	48,33 (11,4)	49,91 (10,4)	1,46 (0,77)	-0,40 [-2,12;1,32]; 0,6452	-0,01 [-0,21;0,19]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
519	46,3 (8,7)	47,27 (8,74)	1,10 (0,32)	151	44,9 (9,22)	44,46 (9,54)	-0,78 (0,60)	1,88 [0,56;3,21]; 0,0055	0,31 [0,11;0,52]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
560	48,61 (11,5)	49,64 (10,5)	1,03 (0,41)	169	48,48 (11,2)	49,88 (10,3)	1,38 (0,76)	-0,34 [-2,03;1,34]; 0,6883	-0,02 [-0,22;0,17]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
560	46,31 (8,75)	47,16 (8,87)	0,98 (0,31)	169	44,92 (9,36)	44,64 (9,62)	-0,62 (0,58)	1,60 [0,30;2,90]; 0,0160	0,28 [0,08;0,48]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
519	50,06 (10,9)	50,28 (10,4)	0,70 (0,48)	151	50,26 (9,92)	49,92 (10,8)	0,05 (0,95)	0,65 [-1,43;2,73]; 0,5409	0,03 [-0,22;0,29]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-122: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
519	46,78 (8,73)	46,47 (9,64)	-0,14 (0,38)	151	46,28 (9,13)	43,96 (10,5)	-2,02 (0,74)	1,88 [0,25;3,52]; 0,0242	0,26 [-0,00;0,51]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
560	49,93 (11)	50,16 (10,5)	0,68 (0,47)	169	50,36 (9,74)	49,91 (10,6)	-0,00 (0,93)	0,68 [-1,37;2,72]; 0,5155	0,02 [-0,23;0,28]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
560	46,78 (8,81)	46,49 (9,66)	-0,11 (0,37)	169	46,47 (9,31)	44,58 (10,7)	-1,65 (0,73)	1,54 [-0,07;3,15]; 0,0606	0,19 [-0,06;0,45]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

NN1250-3587

Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
366	47,38 (10,7)	48,46 (9,7)	0,92 (0,44)	191	47,82 (10)	48,18 (9,6)	0,74 (0,62)	0,19 [-1,31;1,68]; 0,8059	0,03 [-0,15;0,21]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-126: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
366	48,13 (7,62)	49,06 (7,67)	1,01 (0,33)	191	47,69 (7,39)	48,48 (7,64)	0,63 (0,46)	0,38 [-0,74;1,50]; 0,5027	0,08 [-0,11;0,26]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

NN1250-3672

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
139	47,52 (11,7)	49,93 (10,4)	2,37 (0,77)	139	47,49 (10,7)	48,31 (10,1)	0,67 (0,78)	1,71 [-0,47;3,88]; 0,1246	0,16 [-0,09;0,41]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges’ g [95 %-KI]**
139	44,62 (9,23)	46,52 (8,91)	1,84 (0,58)	139	45,91 (8,24)	47,39 (8,49)	1,42 (0,59)	0,42 [-1,21;2,06]; 0,6114	-0,10 [-0,35;0,15]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
166	48,17 (11,3)	49,92 (10,3)	1,74 (0,70)	159	48,23 (10,4)	48,75 (10,1)	0,28 (0,72)	1,45 [-0,54;3,44]; 0,1521	0,12 [-0,12;0,35]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-130: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**	
N	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
166	45,02 (9,31)	46,94 (8,9)	1,97 (0,53)	159	45,81 (8,34)	47,62 (8,38)	1,66 (0,54)	0,31 [-1,19;1,81]; 0,6873	-0,08 [-0,31;0,15]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ (adjustierte MWD: -0,40 [-2,12;1,32]; p = 0,6452).

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich der Komponente „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (adjustierte MWD: 1,88 [0,56;3,21]; p = 0,0055). Der Effekt war jedoch nicht klinisch relevant (Hedges‘ g: 0,31 [0,11;0,52]).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ (adjustierte MWD: 0,65 [-1,43;2,73]; p = 0,5409).

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich der Komponente „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (adjustierte MWD: 1,88 [0,25;3,52]; p = 0,0242). Der Effekt war jedoch nicht klinisch relevant (Hedges‘ g: 0,26 [-0,00;0,51]).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ (adjustierte MWD: 0,19 [-1,31;1,68]; p = 0,8059).

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Komponente „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (adjustierte MWD: 0,38 [-0,74;1,50]; p = 0,5027).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ (adjustierte MWD: 1,71 [-0,47;3,88]; p = 0,1246).

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Komponente „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (adjustierte MWD: 0,42 [-1,21;2,06]; p = 0,6114).

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.

4.3.1.3.1.5.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36“

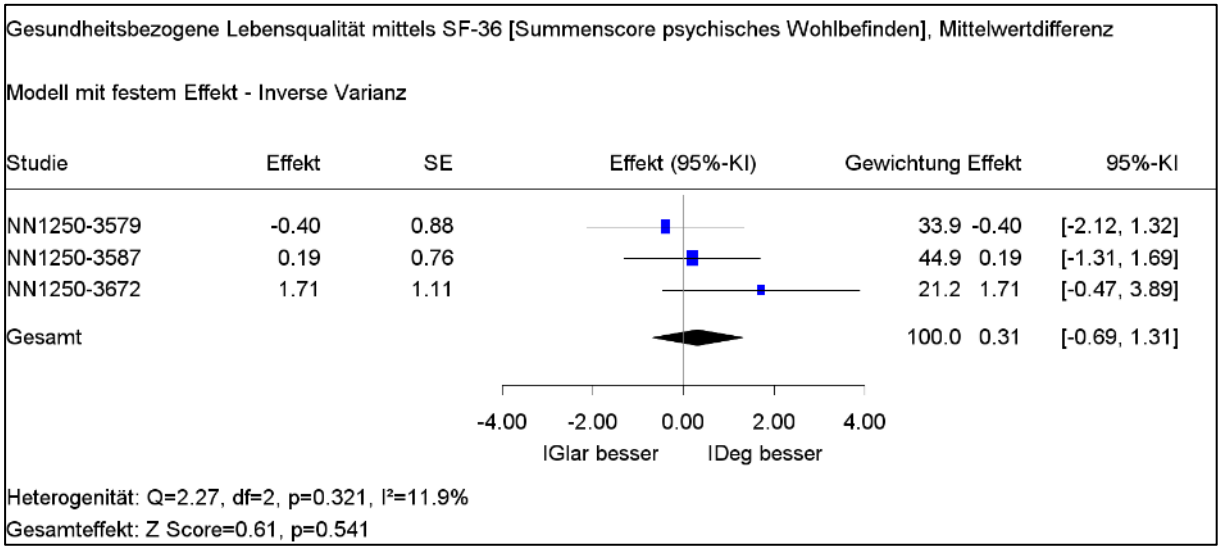


Abbildung 23: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ (MWD)

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,321) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ (MWD: 0,31 [-0,69;1,31]; p = 0,541).

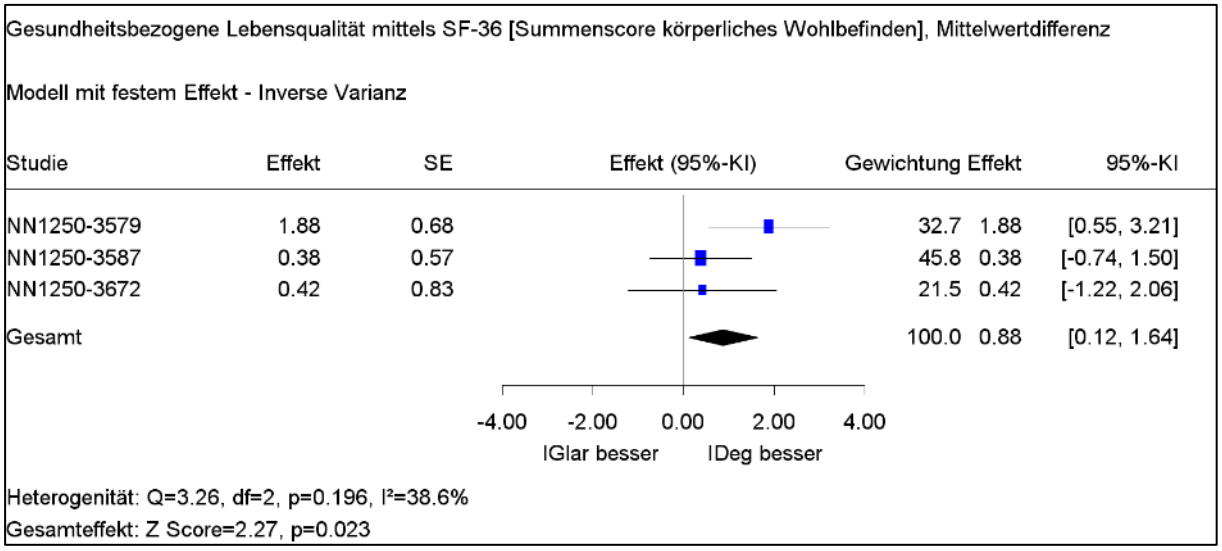


Abbildung 24: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (MWD)

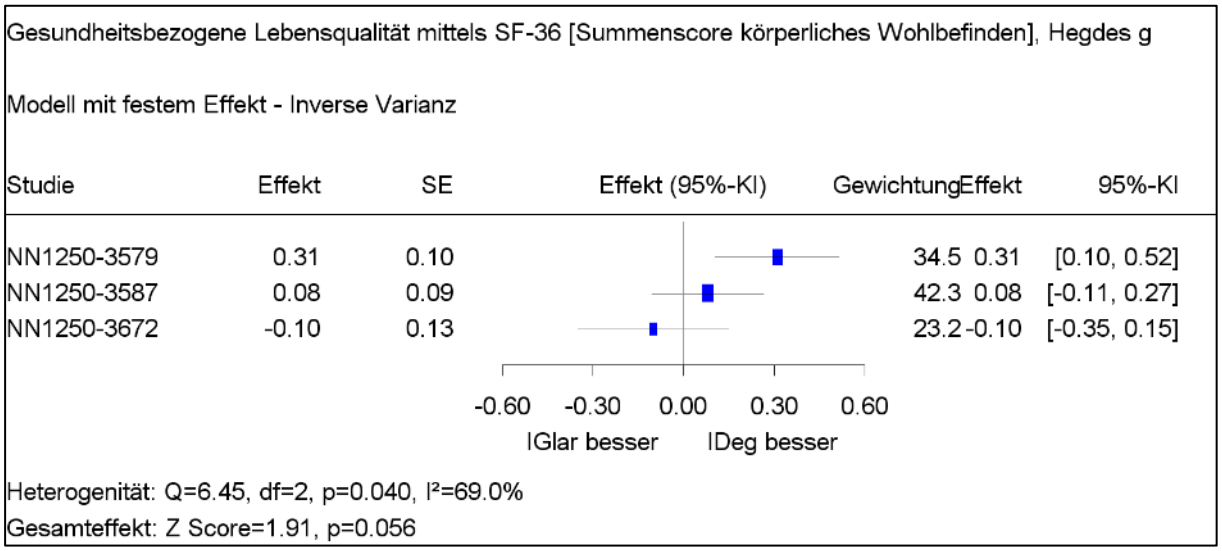


Abbildung 25: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (Hedges‘ g)

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,196) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (MWD: 0,88 [0,12;1,64]; p = 0,023). Bei der Meta-Analyse für das Effektmaß Hedges‘ g zeigte sich jedoch eine Heterogenität (p-Wert der Q-Statistik = 0,040), sodass auf die Darstellung eines gemeinsamen Effekts verzichtet wurde. Basierend auf dem Hedges‘ g der einzelnen Studien ergibt sich in der Gesamtschau kein klinisch relevanter Effekt.

4.3.1.3.1.6 Hypoglykämien - RCT

4.3.1.3.1.6.1 Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber – RCT

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

Tabelle 4-131: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Post-hoc ausgewertete Hypoglykämien mit einem Plasmaglucosewert < 56 mg/dL oder Blutglucose < 50 mg/dL und gleichzeitig vorhandenen hypoglykämischen Symptomen. • Grundlage für die Auswertungen waren alle Hypoglykämien, die auf dem diesbezüglichen Prüfbogen erfasst wurden und keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren. • Treatment emergent: Hypoglykämisches Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als sieben Tage nach dem letzten Tag der randomisierten Behandlung • Es wurden alle während des Tages (06:00-00:00 Uhr, beide Erhebungszeiten inklusive) aufgetretenen nicht-schweren bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ 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**
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3579

Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	155 (29,9)	151	50 (33,1)	0,90 [0,69;1,17]	0,86 [0,58;1,27]	-0,03 [-0,12;0,05]	0,4826#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

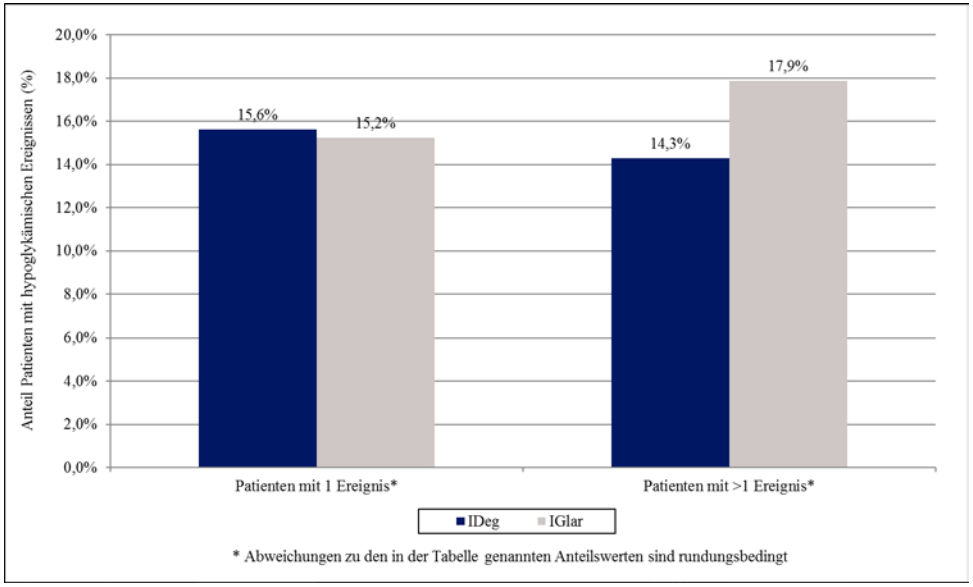


Abbildung 26: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	330	470,57	151	106	135,62	0,87 [0,60;1,26]	0,4544
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-135: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	518	5	1,0	151	0	0,0
Woche 2- < 4	511	4	0,8	149	2	1,3
Woche 4- < 6	503	12	2,2	148	2	0,7
Woche 6- < 8	493	13	2,4	146	7	4,1
Woche 8- < 10	491	15	2,6	145	3	2,1
Woche 10- < 12	483	13	2,5	142	5	3,5
Woche 12- < 14	478	12	2,3	140	4	2,9
Woche 14- < 16	475	20	3,4	138	6	4,3
Woche 16- < 18	474	27	5,1	138	4	2,9
Woche 18- < 20	467	21	4,5	137	8	5,1

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 20- < 22	465	16	3,2	135	4	3,0
Woche 22- < 24	461	19	3,5	134	1	0,7
Woche 24- < 26	460	14	3,0	134	6	4,5
Woche 26- < 28	457	7	1,3	131	3	2,3
Woche 28- < 30	454	12	2,2	130	7	3,8
Woche 30- < 32	452	14	2,9	129	2	1,6
Woche 32 < 34	451	5	1,1	126	4	3,2
Woche 34- < 36	449	10	2,0	126	2	1,6
Woche 36- < 38	446	11	2,5	126	5	3,2
Woche 38- < 40	445	11	1,8	126	9	5,6
Woche 40- < 42	441	9	2,0	126	2	1,6
Woche 42- < 44	438	8	1,8	125	3	2,4
Woche 44- < 46	436	9	2,1	124	1	0,8
Woche 46- < 48	434	10	2,1	123	3	2,4
Woche 48- < 50	431	11	2,1	123	7	5,7
Woche 50- < 52	428	9	2,1	122	1	0,8
Woche ≥ 52	329	13	3,6	93	5	4,3

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

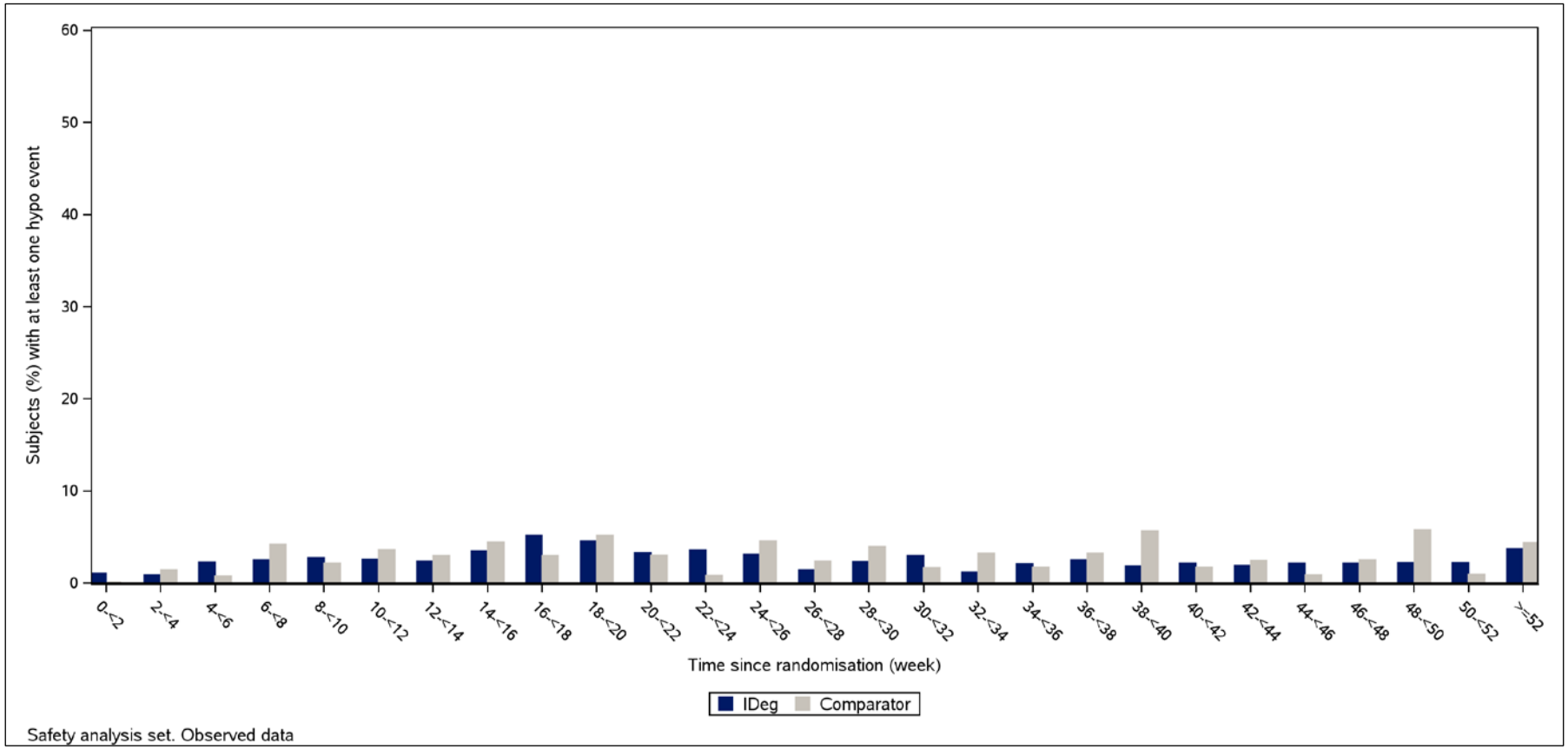


Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-136: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	165 (29,5)	169	54 (32,0)	0,92 [0,71;1,19]	0,89 [0,61;1,29]	-0,02 [-0,10;0,05]	0,5660#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

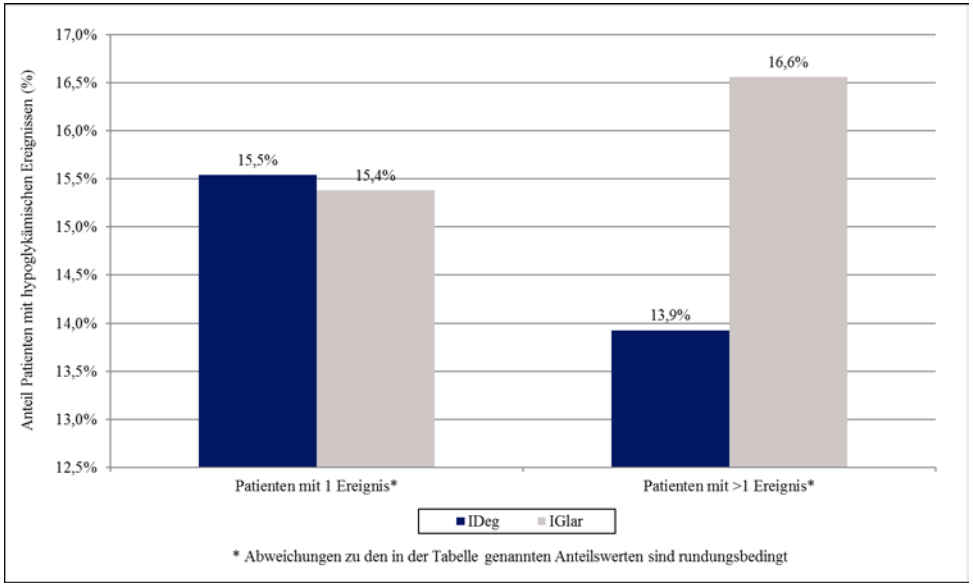


Abbildung 28: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	348	495,34	169	113	143,65	0,83 [0,58;1,20]	0,3278
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-138: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	557	6	1,1	169	3	0,6
Woche 2- < 4	550	4	0,7	167	3	1,8
Woche 4- < 6	542	12	2,0	163	2	0,6
Woche 6- < 8	530	14	2,5	160	7	3,8
Woche 8- < 10	526	16	2,7	159	4	2,5
Woche 10- < 12	517	16	2,7	155	5	3,2
Woche 12- < 14	511	14	2,5	151	4	2,6
Woche 14- < 16	505	20	3,2	147	6	4,1
Woche 16- < 18	503	27	4,8	146	4	2,7
Woche 18- < 20	492	22	4,5	143	9	5,6

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 20- < 22	489	18	3,5	141	4	2,8
Woche 22- < 24	482	21	3,5	140	1	0,7
Woche 24- < 26	481	15	3,1	140	6	4,3
Woche 26- < 28	476	7	1,3	136	3	2,2
Woche 28- < 30	473	12	2,1	135	8	4,4
Woche 30- < 32	471	14	2,8	134	2	1,5
Woche 32- < 34	470	5	1,1	131	4	3,1
Woche 34- < 36	467	10	1,9	131	2	1,5
Woche 36- < 38	464	11	2,4	131	5	3,1
Woche 38- < 40	463	11	1,7	131	9	5,3
Woche 40- < 42	459	9	2,0	131	2	1,5
Woche 42- < 44	456	8	1,8	130	3	2,3
Woche 44- < 46	453	9	2,0	129	1	0,8
Woche 46- < 48	451	11	2,2	128	3	2,3
Woche 48- < 50	448	13	2,5	128	7	5,5
Woche 50- < 52	445	9	2,0	127	1	0,8
Woche ≥ 52	342	14	3,8	97	5	4,1

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

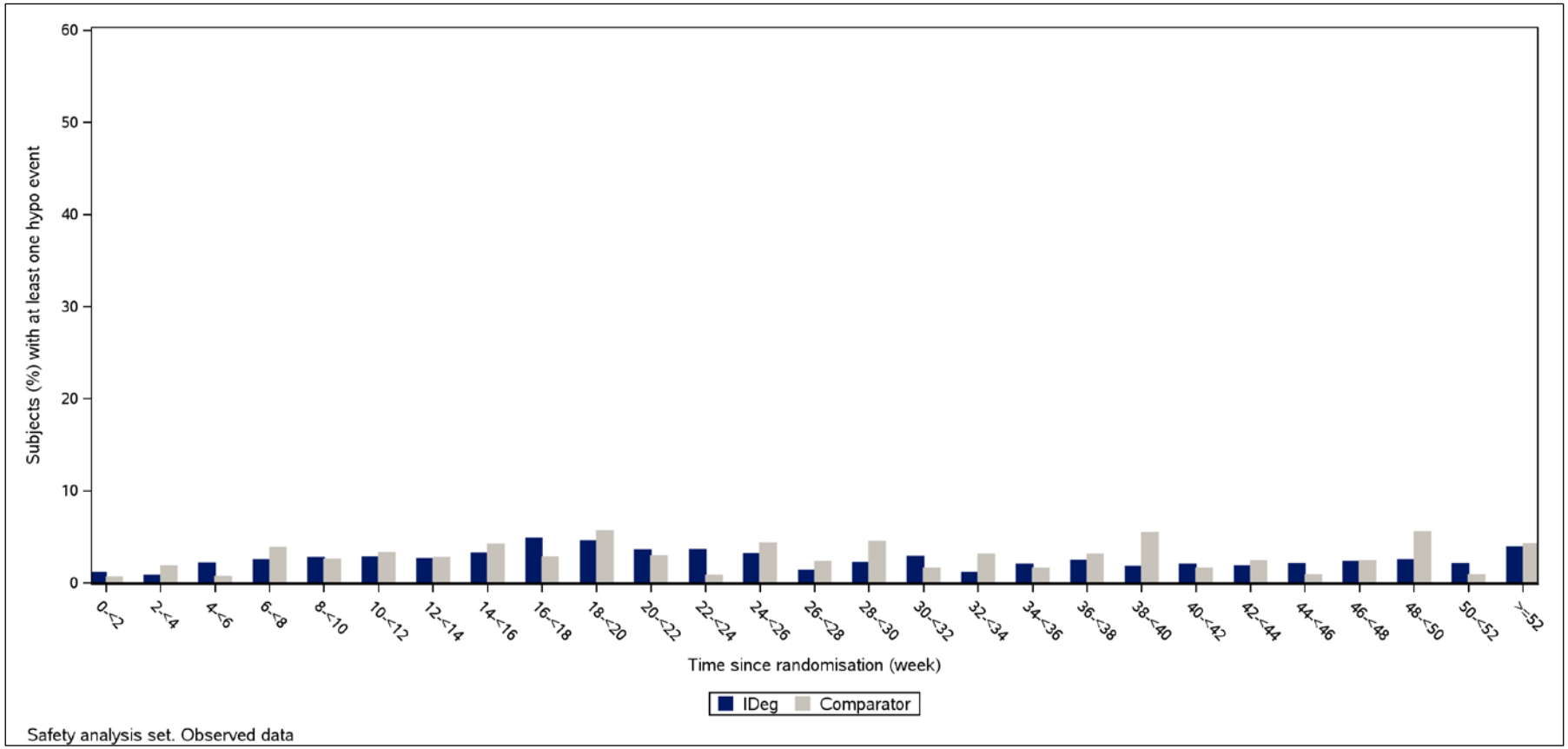


Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	215 (41,4)	151	65 (43,0)	0,96 [0,78;1,19]	0,94 [0,65;1,35]	-0,02 [-0,11;0,07]	0,7786#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

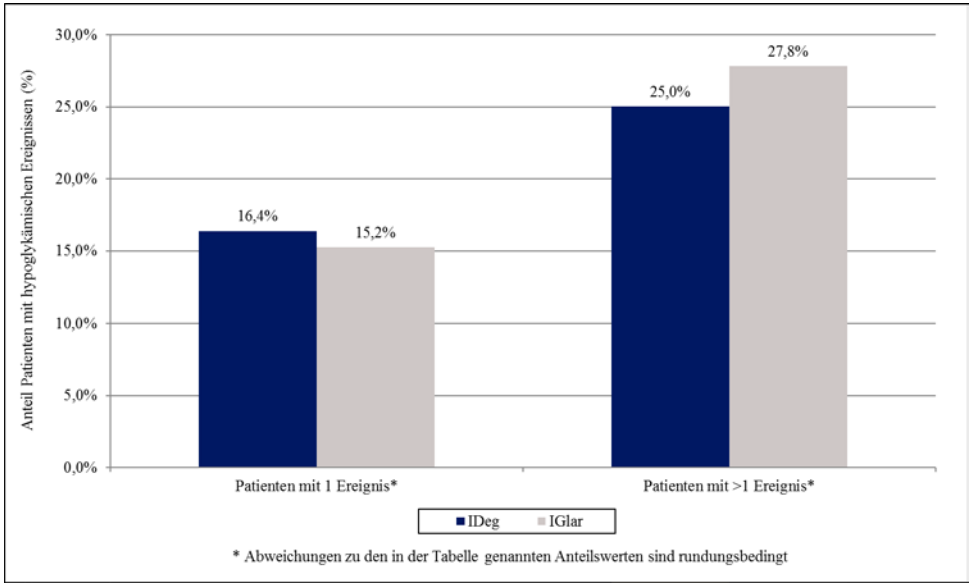


Abbildung 30: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-140: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	718	852,40	151	207	237,64	0,96 [0,69;1,33]	0,7933
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-141: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	518	5	1,0	151	0	0,0
Woche 2- < 4	511	4	0,8	149	2	1,3
Woche 4- < 6	503	12	2,2	148	2	0,7
Woche 6- < 8	493	13	2,4	146	7	4,1
Woche 8- < 10	491	15	2,6	145	3	2,1
Woche 10- < 12	483	13	2,5	142	5	3,5
Woche 12- < 14	478	12	2,3	140	4	2,9
Woche 14- < 16	475	20	3,4	138	6	4,3
Woche 16- < 18	474	27	5,1	138	4	2,9
Woche 18- < 20	467	21	4,5	137	8	5,1

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 20- < 22	465	16	3,2	135	4	3,0
Woche 22- < 24	461	19	3,5	134	1	0,7
Woche 24- < 26	460	14	3,0	134	6	4,5
Woche 26- < 28	457	7	1,3	131	3	2,3
Woche 28- < 30	454	12	2,2	130	7	3,8
Woche 30- < 32	452	14	2,9	129	2	1,6
Woche 32- < 34	451	5	1,1	126	4	3,2
Woche 34- < 36	449	10	2,0	126	2	1,6
Woche 36- < 38	446	11	2,5	126	5	3,2
Woche 38- < 40	445	11	1,8	126	9	5,6
Woche 40- < 42	441	9	2,0	126	2	1,6
Woche 42- < 44	438	8	1,8	125	3	2,4
Woche 44- < 46	436	9	2,1	124	1	0,8
Woche 46- < 48	434	10	2,1	123	3	2,4
Woche 48- < 50	431	11	2,1	123	7	5,7
Woche 50- < 52	428	9	2,1	122	1	0,8
Woche 52- < 54	413	12	2,7	117	6	4,3
Woche 54- < 56	385	15	3,1	105	7	6,7
Woche 56- < 58	385	15	3,4	105	4	3,8
Woche 58- < 60	385	10	2,6	104	6	4,8
Woche 60- < 62	385	12	2,6	104	5	4,8
Woche 62- < 64	383	20	3,9	104	2	1,9

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 64- < 66	383	13	2,9	104	3	1,9
Woche 66- < 68	383	16	3,9	103	5	3,9
Woche 68- < 70	381	13	3,4	103	7	3,9
Woche 70- < 72	378	25	4,0	102	11	6,9
Woche 72- < 74	377	8	2,1	102	1	1,0
Woche 74- < 76	375	13	2,7	102	3	2,9
Woche 76- < 78	375	15	4,0	102	4	3,9
Woche 78- < 80	375	26	5,9	102	4	3,9
Woche 80- < 82	374	13	2,9	101	2	2,0
Woche 82- < 84	374	15	2,7	100	2	2,0
Woche 84- < 86	372	13	2,4	100	3	3,0
Woche 86- < 88	371	17	3,2	100	3	3,0
Woche 88- < 90	370	10	1,6	98	2	2,0
Woche 90- < 92	370	10	2,4	97	5	3,1
Woche 92- < 94	370	13	3,0	97	2	2,1
Woche 94- < 96	367	14	3,5	97	2	2,1
Woche 96- < 98	364	15	2,7	96	2	2,1
Woche 98- < 100	363	18	3,6	95	1	1,1
Woche 100- < 102	363	13	3,0	95	5	1,1
Woche 102- < 104	362	16	2,8	95	6	2,1
Woche ≥ 104	359	21	5,0	94	3	2,1
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set						

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
(= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

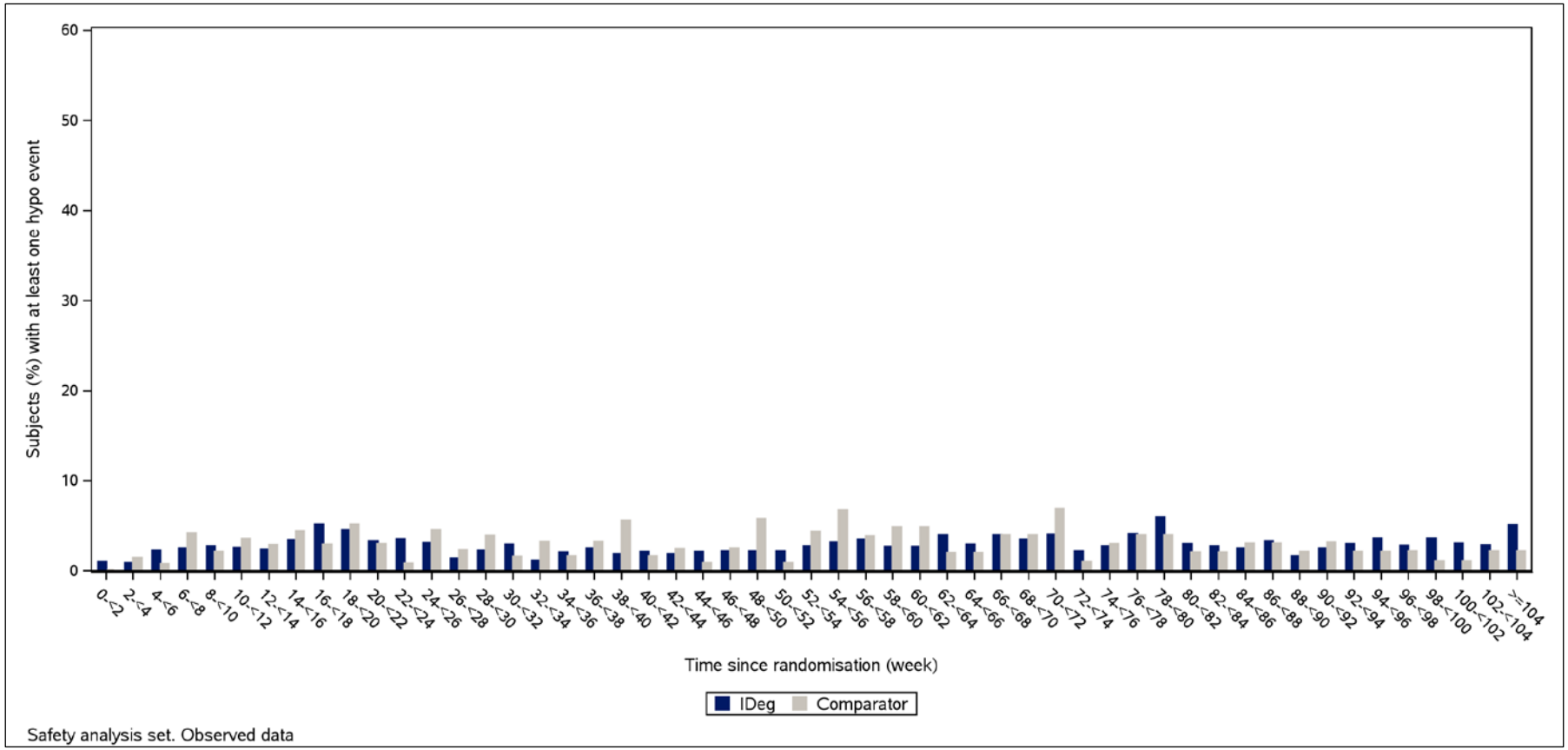


Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	226 (40,4)	169	70 (41,4)	0,97 [0,79;1,20]	0,96 [0,67;1,36]	-0,01 [-0,10;0,07]	0,8582#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

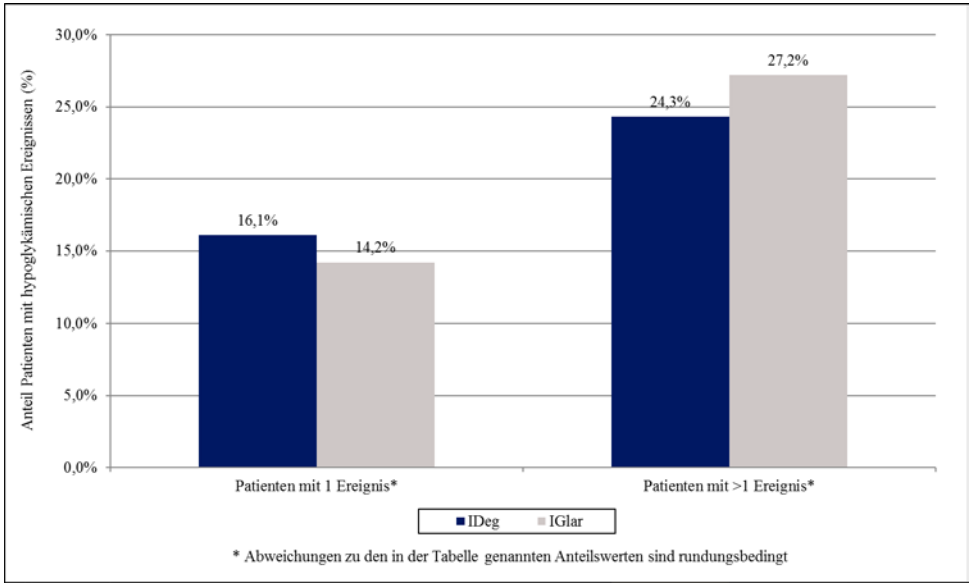


Abbildung 32: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	754	892,39	169	229	249,79	0,90 [0,65;1,24]	0,5110
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-144: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	557	6	1,1	169	3	0,6
Woche 2- < 4	550	4	0,7	167	3	1,8
Woche 4- < 6	542	12	2,0	163	2	0,6
Woche 6- < 8	530	14	2,5	160	7	3,8
Woche 8- < 10	526	16	2,7	159	4	2,5
Woche 10- < 12	517	16	2,7	155	5	3,2
Woche 12- < 14	511	14	2,5	151	4	2,6
Woche 14- < 16	505	20	3,2	147	6	4,1
Woche 16- < 18	503	27	4,8	146	4	2,7
Woche 18- < 20	492	22	4,5	143	9	5,6

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 20- < 22	489	18	3,5	141	4	2,8
Woche 22- < 24	482	21	3,5	140	1	0,7
Woche 24- < 26	481	15	3,1	140	6	4,3
Woche 26- < 28	476	7	1,3	136	3	2,2
Woche 28- < 30	473	12	2,1	135	8	4,4
Woche 30- < 32	471	14	2,8	134	2	1,5
Woche 32- < 34	470	5	1,1	131	4	3,1
Woche 34- < 36	467	10	1,9	131	2	1,5
Woche 36- < 38	464	11	2,4	131	5	3,1
Woche 38- < 40	463	11	1,7	131	9	5,3
Woche 40- < 42	459	9	2,0	131	2	1,5
Woche 42- < 44	456	8	1,8	130	3	2,3
Woche 44- < 46	453	9	2,0	129	1	0,8
Woche 46- < 48	451	11	2,2	128	3	2,3
Woche 48- < 50	448	13	2,5	128	7	5,5
Woche 50- < 52	445	9	2,0	127	1	0,8
Woche 52- < 54	430	13	2,8	122	6	4,1
Woche 54- < 56	400	15	3,0	109	10	8,3
Woche 56- < 58	400	15	3,3	109	4	3,7
Woche 58- < 60	400	10	2,5	108	6	4,6
Woche 60- < 62	400	12	2,5	108	6	5,6
Woche 62- < 64	398	20	3,8	108	2	1,9

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 64- < 66	398	15	3,3	108	4	2,8
Woche 66- < 68	398	16	3,8	107	7	4,7
Woche 68- < 70	396	13	3,3	107	8	4,7
Woche 70- < 72	393	26	4,1	106	11	6,6
Woche 72- < 74	392	9	2,3	106	2	1,9
Woche 74- < 76	390	13	2,6	106	3	2,8
Woche 76- < 78	390	16	4,1	106	4	3,8
Woche 78- < 80	390	30	5,9	106	4	3,8
Woche 80- < 82	389	13	2,8	105	3	2,9
Woche 82- < 84	389	15	2,6	104	2	1,9
Woche 84- < 86	387	15	2,6	104	3	2,9
Woche 86- < 88	386	17	3,1	104	4	3,8
Woche 88- < 90	385	15	2,1	102	2	2,0
Woche 90- < 92	385	10	2,3	101	6	4,0
Woche 92- < 94	385	13	2,9	101	2	2,0
Woche 94- < 96	382	15	3,7	101	2	2,0
Woche 96- < 98	379	15	2,6	100	4	3,0
Woche 98- < 100	378	18	3,4	99	2	2,0
Woche 100- < 102	378	14	3,2	99	5	1,0
Woche 102- < 104	376	16	2,7	99	6	2,0
Woche ≥ 104	373	21	4,8	98	3	2,0
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten,						

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

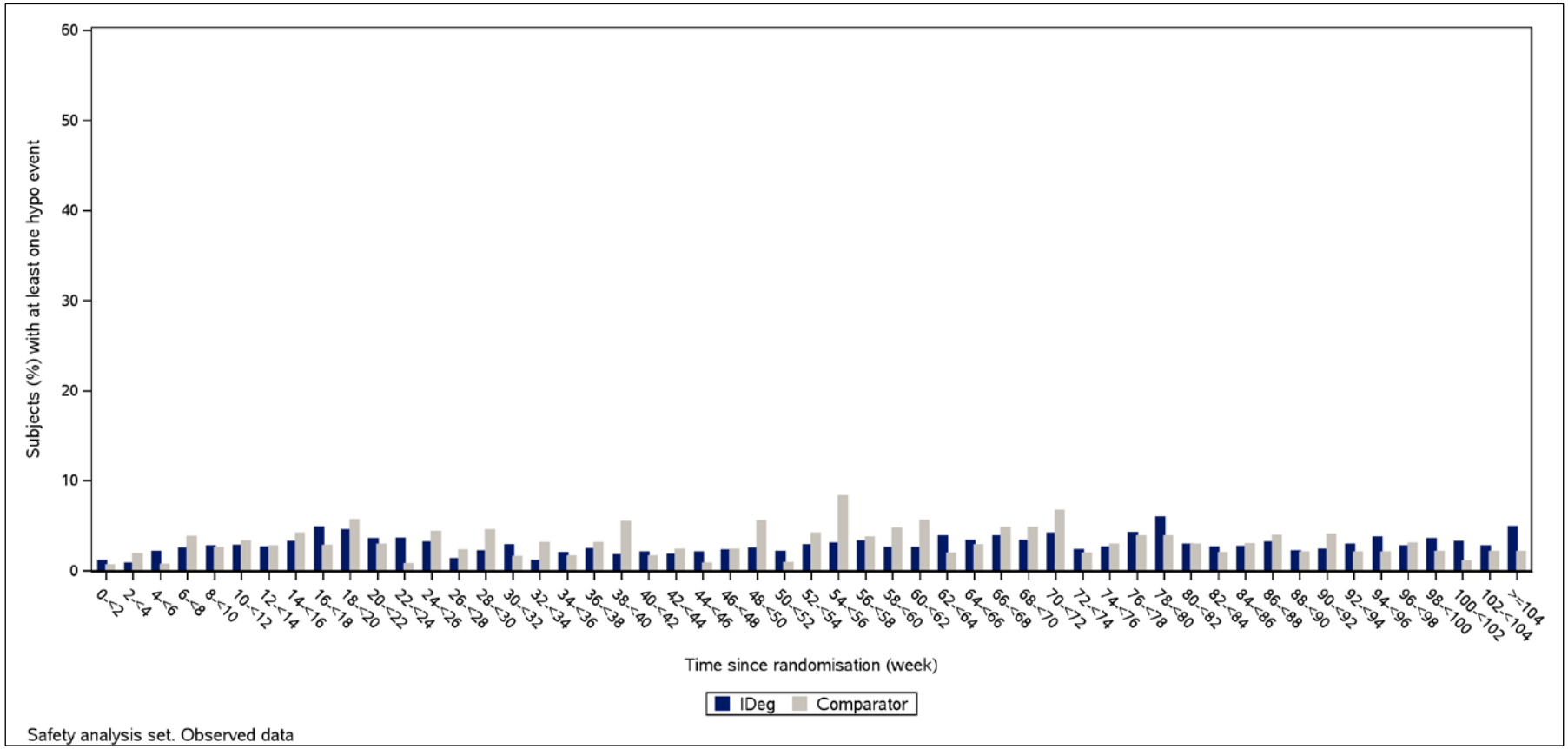


Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3587

Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	79 (21,6)	191	41 (21,5)	1,01 [0,72;1,40]	1,01 [0,66;1,54]	0,00 [-0,07;0,07]	1,0000#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

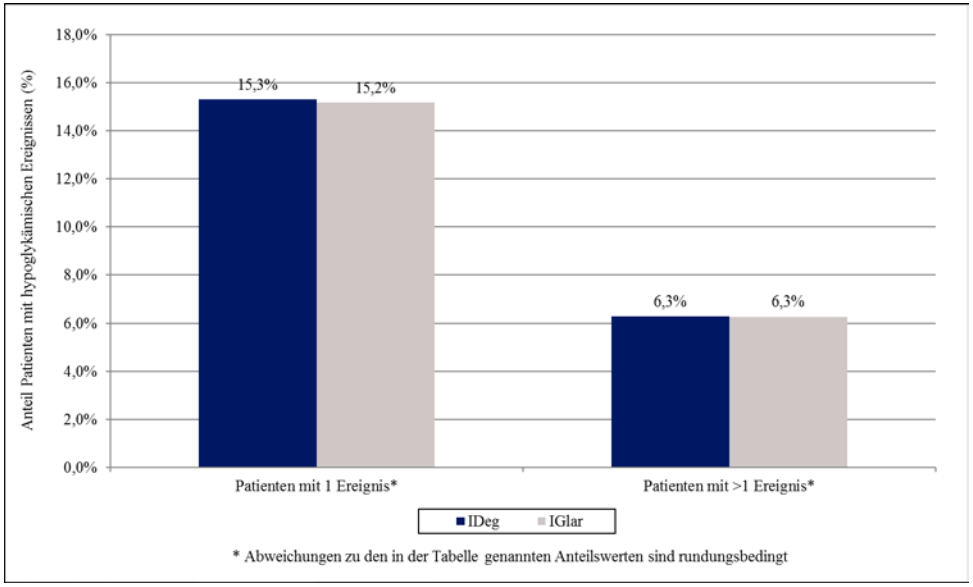


Abbildung 34: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	114	184,63	191	57	95,44	0,98 [0,66;1,45]	0,9105

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-147: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	364	3	0,8	191	0	0,0
Woche 2- < 4	359	1	0,3	189	0	0,0
Woche 4- < 6	359	6	1,7	188	0	0,0
Woche 6- < 8	357	11	2,8	187	3	1,6
Woche 8- < 10	357	7	2,0	186	5	2,7
Woche 10- < 12	357	5	1,4	185	9	4,3
Woche 12- < 14	357	13	3,4	185	2	1,1
Woche 14- < 16	357	18	4,5	184	7	3,8
Woche 16- < 18	357	7	2,0	184	5	2,7
Woche 18- < 20	353	10	2,8	182	3	1,6
Woche 20- < 22	352	12	3,4	181	8	4,4
Woche 22- < 24	351	12	2,8	180	4	2,2
Woche 24- < 26	350	7	2,0	177	8	4,0
Woche ≥ 26	268	2	0,7	131	3	1,5

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

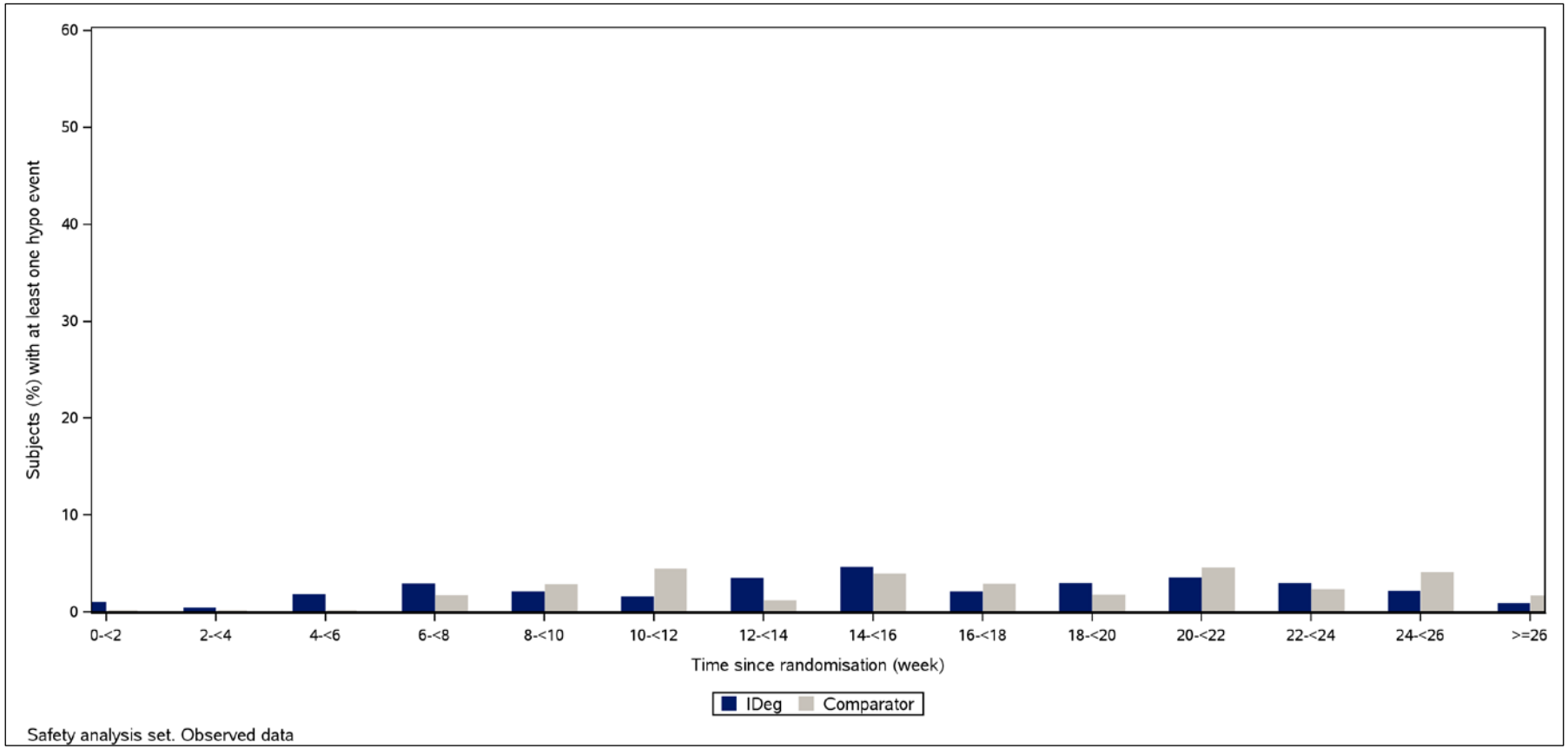


Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3672

Tabelle 4-148: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	20 (14,4)	139	23 (16,5)	0,87 [0,50;1,51]	0,85 [0,44;1,63]	-0,02 [-0,11;0,06]	0,7404#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

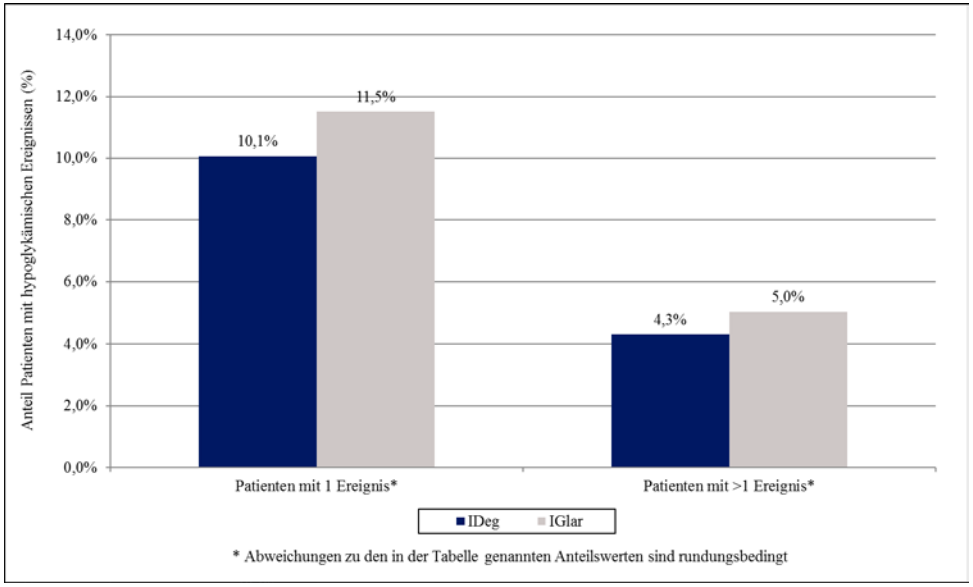


Abbildung 36: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	32	68,58	139	48	68,19	0,68 [0,33;1,40]	0,2968

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-150: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	139	0	0,0	139	3	1,4
Woche 2- < 4	139	1	0,7	138	0	0,0
Woche 4- < 6	138	2	1,4	138	1	0,7
Woche 6- < 8	137	2	0,7	138	3	2,2
Woche 8- < 10	136	4	1,5	135	4	1,5
Woche 10- < 12	133	6	2,3	134	8	4,5
Woche 12- < 14	131	0	0,0	132	9	6,8
Woche 14- < 16	131	1	0,8	131	1	0,8
Woche 16- < 18	129	4	1,6	129	2	1,6
Woche 18- < 20	129	0	0,0	128	3	2,3
Woche 20- < 22	128	2	1,6	124	1	0,8
Woche 22- < 24	128	2	1,6	124	6	4,0
Woche 24- < 26	127	3	2,4	123	3	0,8
Woche ≥ 26	92	5	4,3	105	4	2,9

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

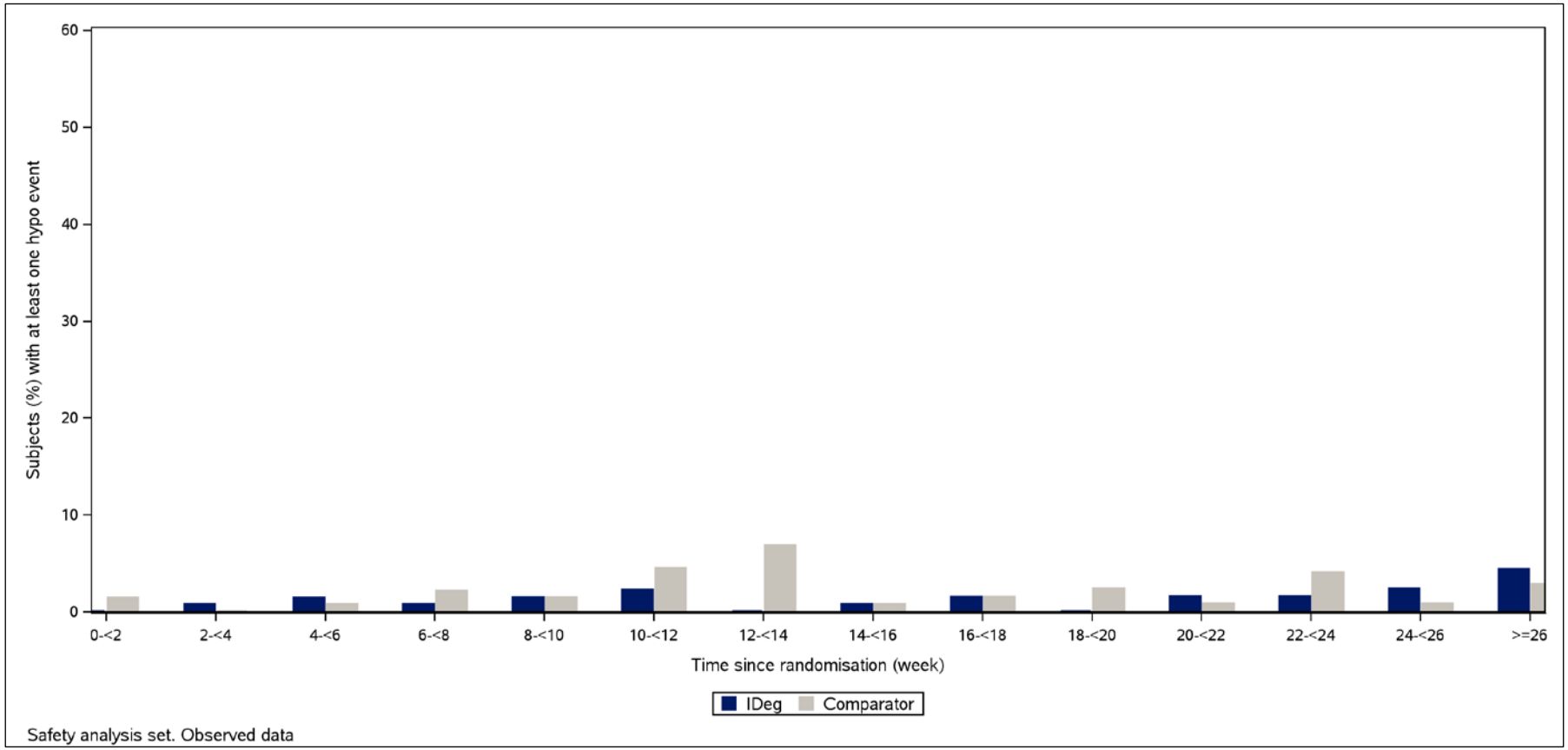


Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	25 (15,1)	159	24 (15,1)	1,00 [0,60;1,67]	1,00 [0,54;1,83]	-0,00 [-0,08;0,08]	1,0000#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

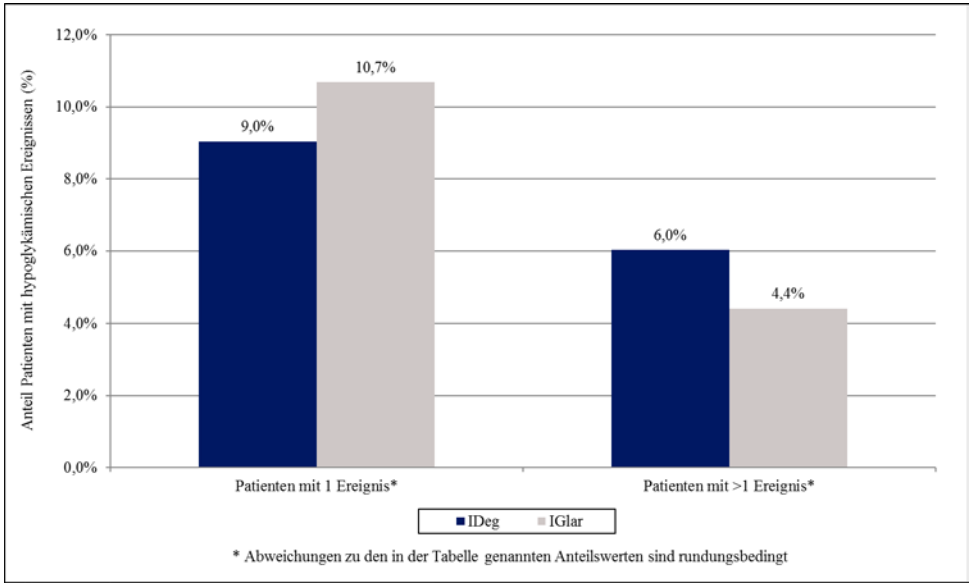


Abbildung 38: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	46	80,79	159	49	77,85	0,92 [0,45;1,85]	0,8109

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-153: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	166	3	1,2	159	3	1,3
Woche 2- < 4	166	3	1,8	157	0	0,0
Woche 4- < 6	165	2	1,2	157	1	0,6
Woche 6- < 8	163	3	1,2	157	3	1,9
Woche 8- < 10	162	5	1,9	154	4	1,3
Woche 10- < 12	159	7	2,5	153	8	3,9
Woche 12- < 14	154	1	0,6	151	10	6,6
Woche 14- < 16	153	1	0,7	149	1	0,7
Woche 16- < 18	150	4	1,3	147	2	1,4
Woche 18- < 20	150	0	0,0	146	3	2,1
Woche 20- < 22	149	3	2,0	142	1	0,7
Woche 22- < 24	149	4	2,0	142	6	3,5
Woche 24- < 26	148	3	2,0	141	3	0,7
Woche ≥ 26	107	7	4,7	121	4	2,5

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

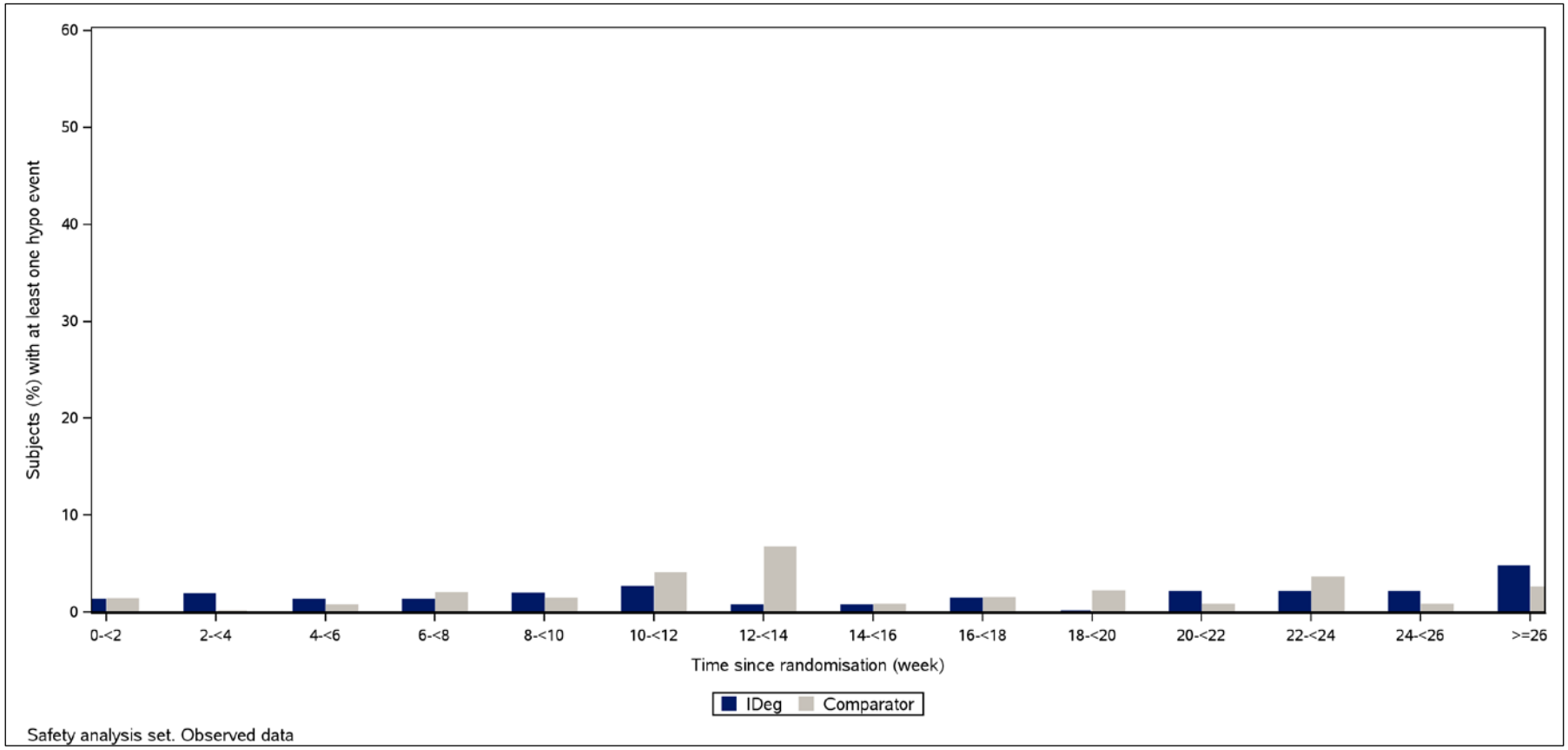


Abbildung 39: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3579

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (RR: 0,90 [0,69;1,17]; p = 0,4826). Dabei hatten 29,9 % der Patienten unter Insulin degludec und 33,1 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio: 0,87 [0,60;1,26]; p = 0,4544).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (RR: 0,96 [0,78;1,19]; p = 0,7786). Dabei hatten 41,4 % der Patienten unter Insulin degludec und 43,0 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio: 0,96 [0,69;1,33]; p = 0,7933).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

NN1250-3587

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (RR: 1,01 [0,72;1,40]; p = 1,0000). Dabei hatten 21,6 % der Patienten unter Insulin degludec und 21,5 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio: 0,98 [0,66;1,45]; p = 0,9105).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

NN1250-3672

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (RR: 0,87 [0,50;1,51]; p = 0,7404). Dabei hatten 14,4 % der Patienten unter Insulin degludec und 16,5 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio: 0,68 [0,33;1,40]; p = 0,2968).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

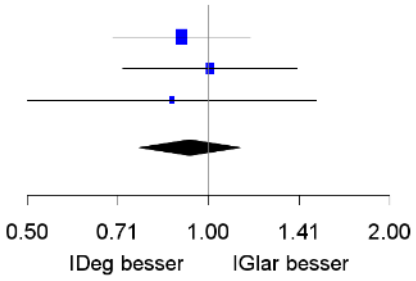
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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

4.3.1.3.1.6.1.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber [nicht-adjustierte Auswertung]

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

Studie	IDeg n/N	IGlar n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
NN1250-3579	155/519	50/151		54.3	0.90	[0.69, 1.17]
NN1250-3587	79/366	41/191		33.4	1.01	[0.72, 1.40]
NN1250-3672	20/139	23/139		12.3	0.87	[0.50, 1.51]
Gesamt	254/1024	114/481		100.0	0.93	[0.77, 1.13]



Heterogenität: Q=0.32, df=2, p=0.853, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.72, p=0.469

Abbildung 40: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (nicht-adjustierte Auswertung)

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,853) in der nicht-adjustierten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (RR: 0,93 [0,77;1,13]; p = 0,469).

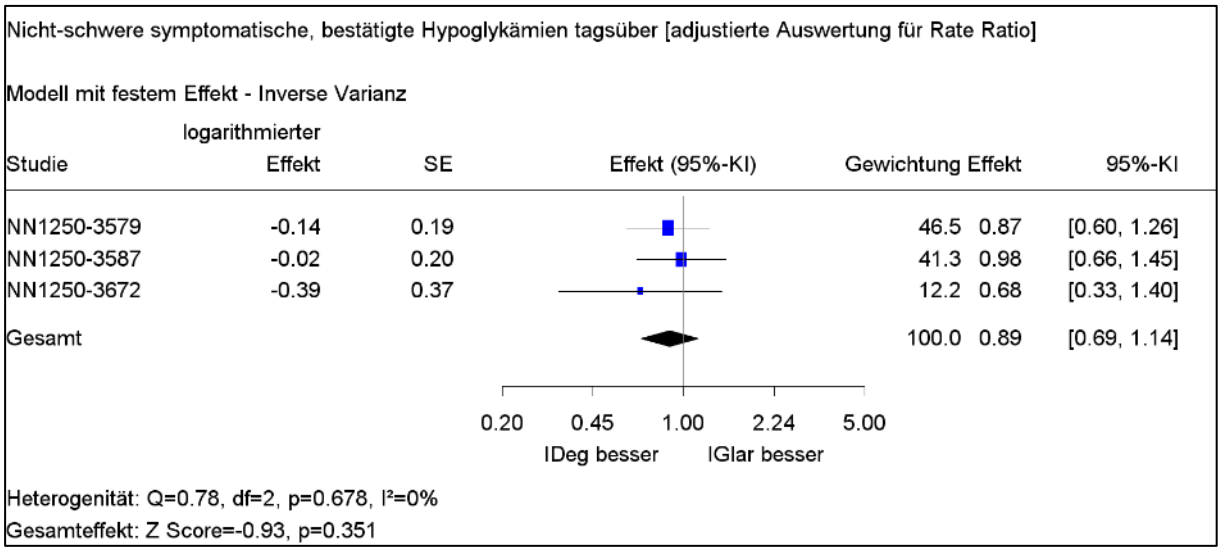


Abbildung 41: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) zeigte sich in der Meta-Analyse bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,678) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (Rate Ratio: 0,89 [0,69;1,14]; p = 0,351).

4.3.1.3.1.6.2 Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich – RCT

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

Tabelle 4-154: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Post-hoc ausgewertete Hypoglykämien mit einem Plasmaglucosewert < 56 mg/dL oder Blutglucose < 50 mg/dL und gleichzeitig vorhandenen hypoglykämischen Symptomen. • Grundlage für die Auswertungen waren alle Hypoglykämien, die auf dem diesbezüglichen Prüfbogen erfasst wurden und keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren. • Treatment emergent: Hypoglykämisches Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als sieben Tage nach dem letzten Tag der randomisierten Behandlung • Es wurden alle in der Nacht (00:01-05:59 Uhr, beide Erhebungszeiten inklusive)[a] aufgetretenen nicht-schweren bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579
a: Zur Bestätigung der Validität dieser Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.2	

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 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ 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**
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3579

Tabelle 4-156: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	59 (11,4)	151	25 (16,6)	0,69 [0,45;1,06]	0,65 [0,39;1,07]	-0,05 [-0,12;0,01]	0,0950#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

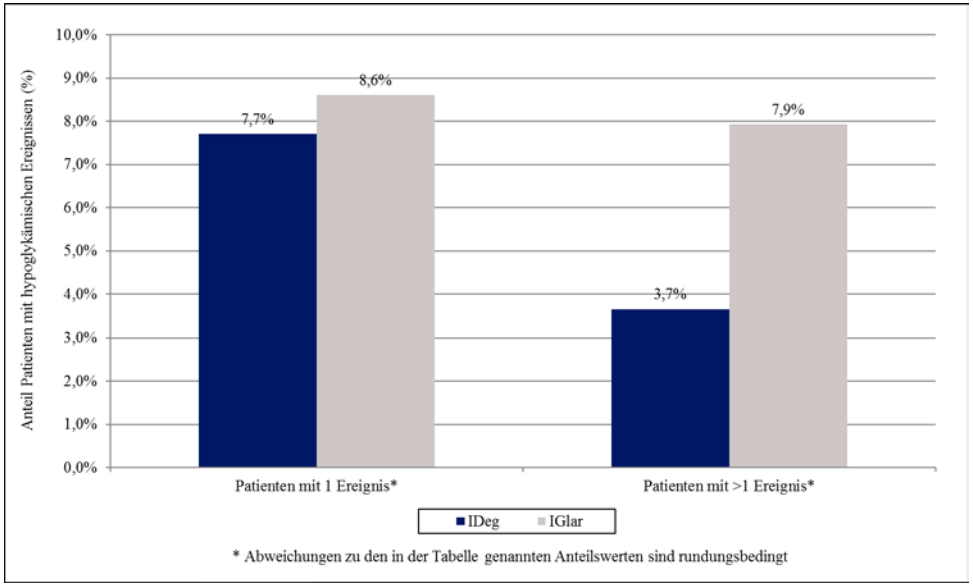


Abbildung 42: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-157: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	104	470,57	151	53	135,62	0,57 [0,32;1,03]	0,0625
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-158: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	518	0	0,0	151	0	0,0
Woche 2- < 4	511	1	0,2	149	0	0,0
Woche 4- < 6	503	2	0,4	148	0	0,0
Woche 6- < 8	493	2	0,4	146	0	0,0
Woche 8- < 10	491	3	0,6	145	0	0,0
Woche 10- < 12	483	4	0,6	142	3	1,4
Woche 12- < 14	478	10	1,5	140	1	0,7
Woche 14- < 16	475	5	0,6	138	3	2,2
Woche 16- < 18	474	9	1,5	138	2	0,7
Woche 18- < 20	467	9	1,5	137	1	0,7

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 20- < 22	465	1	0,2	135	1	0,7
Woche 22- < 24	461	4	0,7	134	1	0,7
Woche 24- < 26	460	2	0,4	134	7	3,7
Woche 26- < 28	457	6	1,3	131	6	3,1
Woche 28- < 30	454	4	0,9	130	2	1,5
Woche 30- < 32	452	1	0,2	129	4	3,1
Woche 32- < 34	451	3	0,7	126	4	2,4
Woche 34- < 36	449	3	0,7	126	4	2,4
Woche 36- < 38	446	7	0,9	126	1	0,8
Woche 38- < 40	445	5	0,9	126	1	0,8
Woche 40- < 42	441	3	0,7	126	0	0,0
Woche 42- < 44	438	2	0,5	125	3	2,4
Woche 44- < 46	436	1	0,2	124	0	0,0
Woche 46- < 48	434	7	1,4	123	2	1,6
Woche 48- < 50	431	0	0,0	123	3	1,6
Woche 50- < 52	428	0	0,0	122	3	1,6
Woche ≥ 52	329	10	2,7	93	1	1,1

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

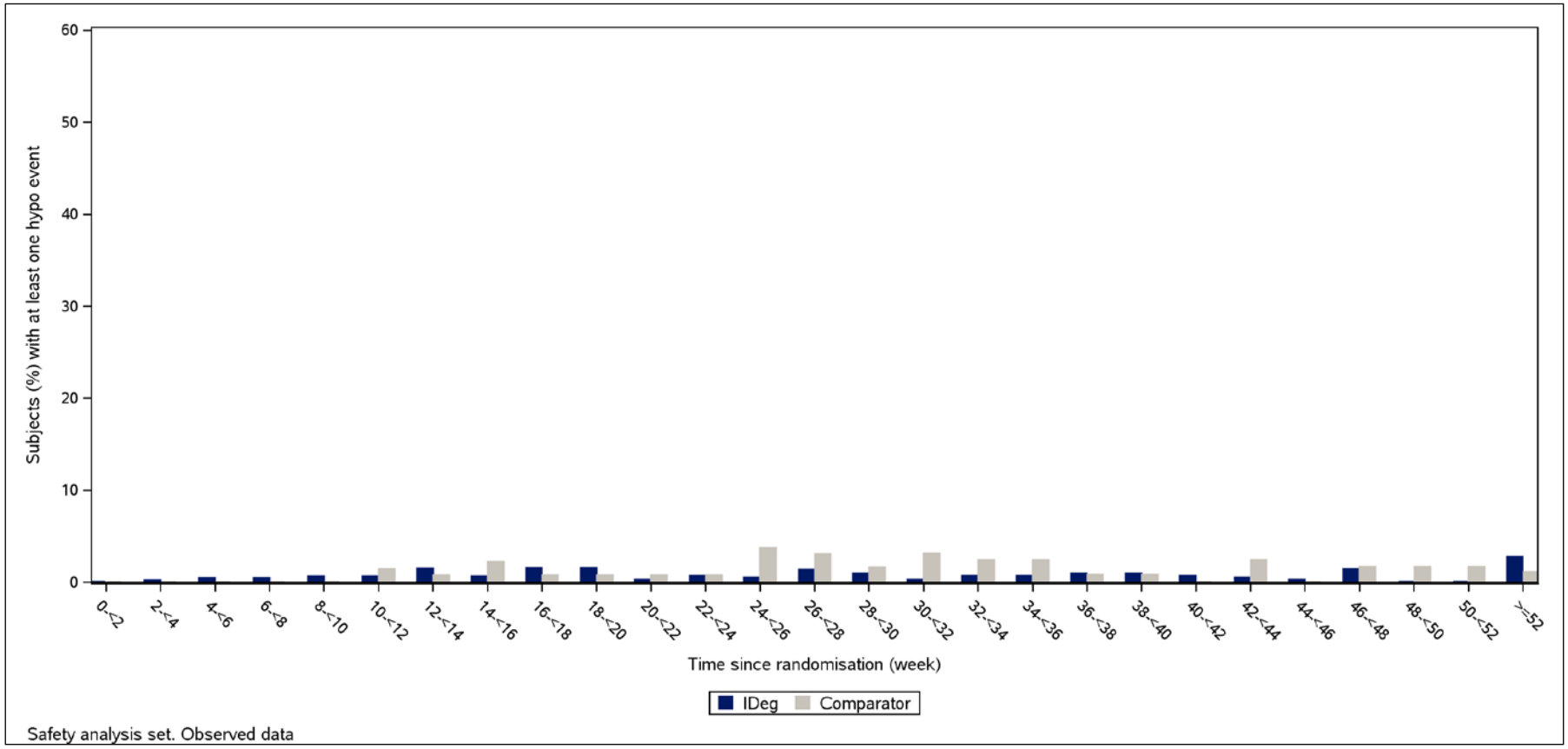


Abbildung 43: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	61 (10,9)	169	26 (15,4)	0,71 [0,46;1,08]	0,67 [0,41;1,10]	-0,04 [-0,11;0,02]	0,1357#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

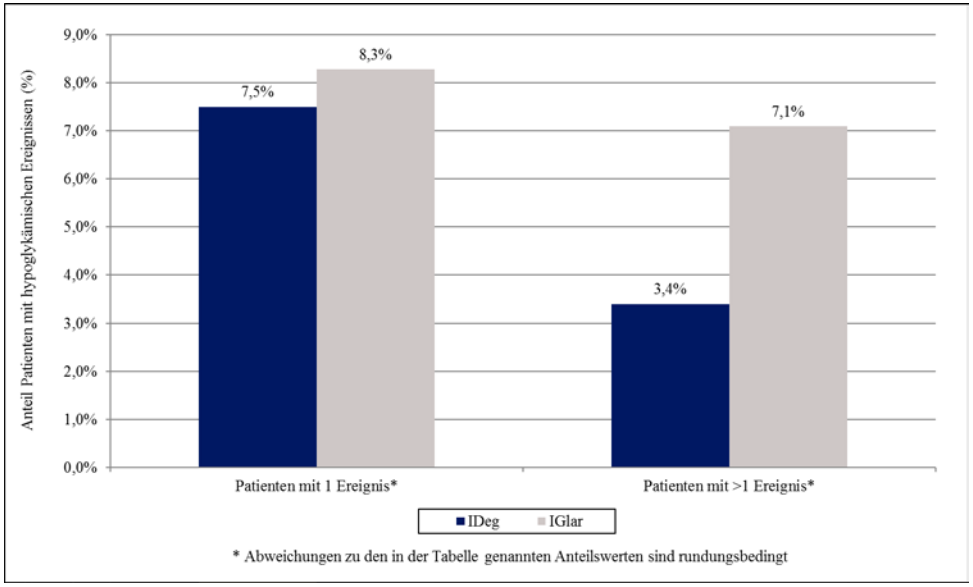


Abbildung 44: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	106	495,34	169	54	143,65	0,58 [0,33;1,03]	0,0627
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-161: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	557	0	0,0	169	0	0,0
Woche 2- < 4	550	1	0,2	167	0	0,0
Woche 4- < 6	542	2	0,4	163	0	0,0
Woche 6- < 8	530	3	0,6	160	0	0,0
Woche 8- < 10	526	3	0,6	159	0	0,0
Woche 10- < 12	517	4	0,6	155	3	1,3
Woche 12- < 14	511	10	1,4	151	1	0,7
Woche 14- < 16	505	5	0,6	147	3	2,0
Woche 16- < 18	503	9	1,4	146	2	0,7
Woche 18- < 20	492	9	1,4	143	1	0,7

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 20- < 22	489	1	0,2	141	1	0,7
Woche 22- < 24	482	4	0,6	140	1	0,7
Woche 24- < 26	481	2	0,4	140	7	3,6
Woche 26- < 28	476	6	1,3	136	6	2,9
Woche 28- < 30	473	4	0,8	135	2	1,5
Woche 30- < 32	471	1	0,2	134	4	3,0
Woche 32- < 34	470	3	0,6	131	4	2,3
Woche 34- < 36	467	3	0,6	131	4	2,3
Woche 36- < 38	464	7	0,9	131	1	0,8
Woche 38- < 40	463	5	0,9	131	1	0,8
Woche 40- < 42	459	3	0,7	131	0	0,0
Woche 42- < 44	456	2	0,4	130	3	2,3
Woche 44- < 46	453	1	0,2	129	0	0,0
Woche 46- < 48	451	7	1,3	128	2	1,6
Woche 48- < 50	448	0	0,0	128	3	1,6
Woche 50- < 52	445	1	0,2	127	3	1,6
Woche ≥ 52	342	10	2,6	97	2	2,1

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

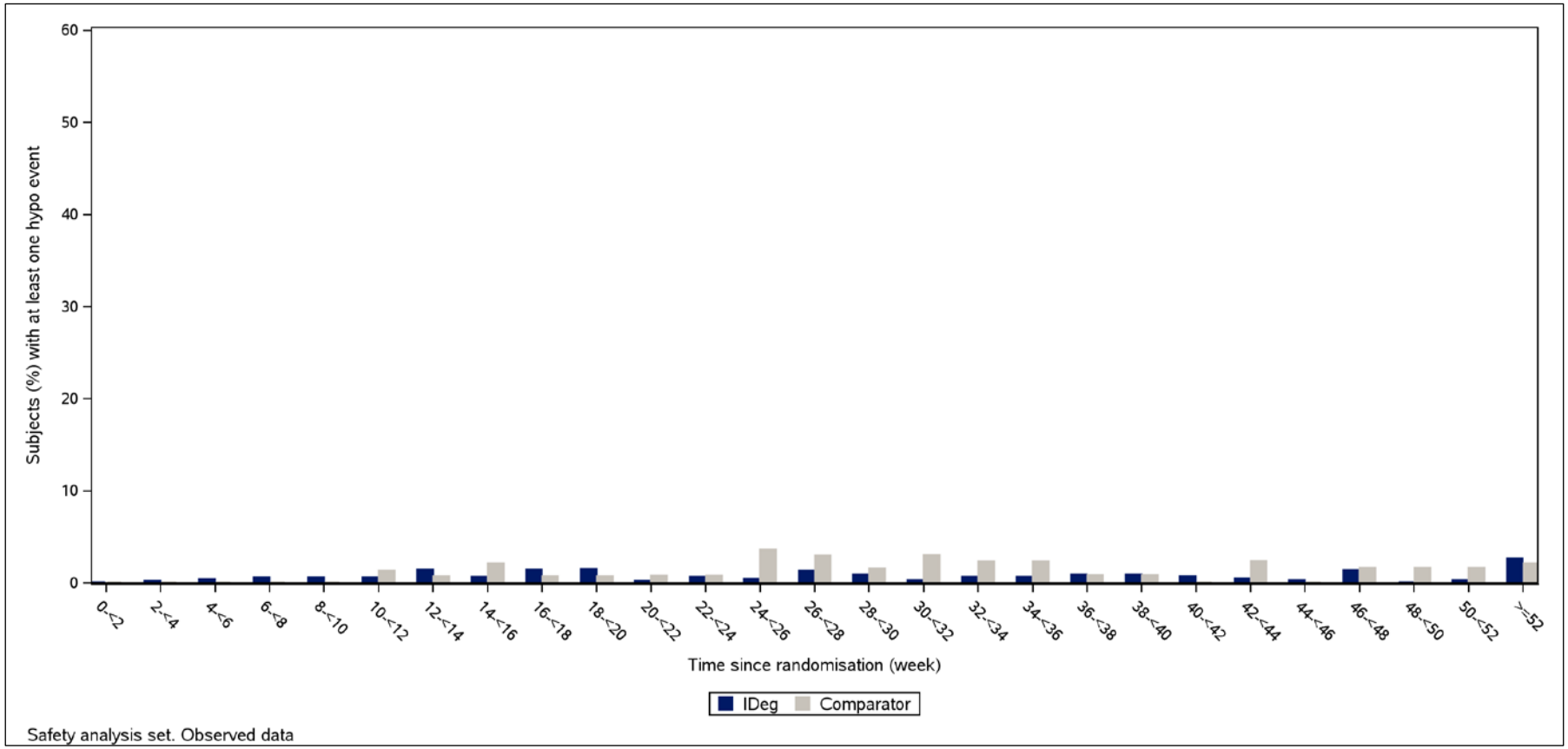


Abbildung 45: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	93 (17,9)	151	35 (23,2)	0,77 [0,55;1,09]	0,72 [0,47;1,12]	-0,05 [-0,13;0,02]	0,1586#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

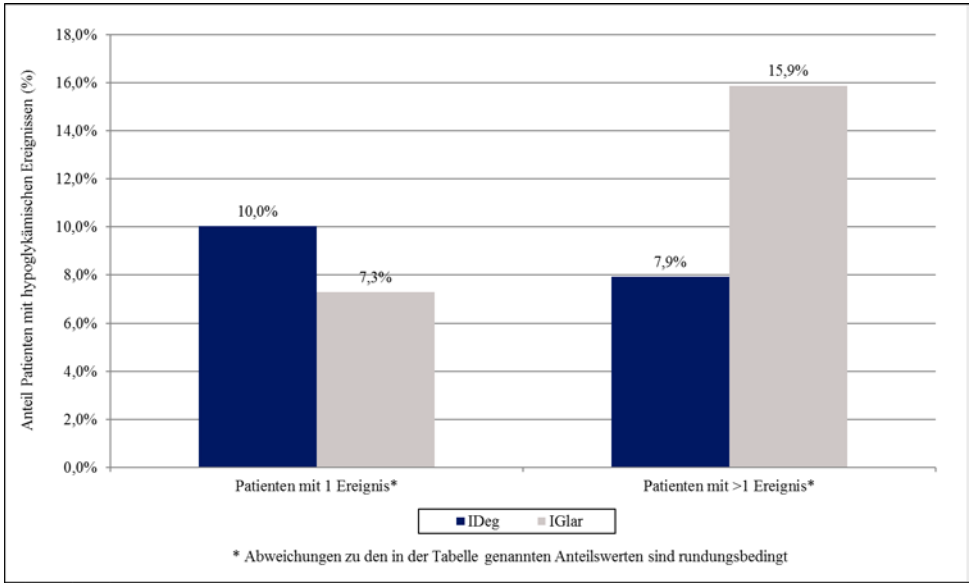


Abbildung 46: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	191	852,40	151	101	237,64	0,54 [0,32;0,88]	0,0143
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-164: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	518	0	0,0	151	0	0,0
Woche 2- < 4	511	1	0,2	149	0	0,0
Woche 4- < 6	503	2	0,4	148	0	0,0
Woche 6- < 8	493	2	0,4	146	0	0,0
Woche 8- < 10	491	3	0,6	145	0	0,0
Woche 10- < 12	483	4	0,6	142	3	1,4
Woche 12- < 14	478	10	1,5	140	1	0,7
Woche 14- < 16	475	5	0,6	138	3	2,2
Woche 16- < 18	474	9	1,5	138	2	0,7
Woche 18- < 20	467	9	1,5	137	1	0,7
Woche 20- < 22	465	1	0,2	135	1	0,7
Woche 22- < 24	461	4	0,7	134	1	0,7

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 24- < 26	460	2	0,4	134	7	3,7
Woche 26- < 28	457	6	1,3	131	6	3,1
Woche 28- < 30	454	4	0,9	130	2	1,5
Woche 30- < 32	452	1	0,2	129	4	3,1
Woche 32- < 34	451	3	0,7	126	4	2,4
Woche 34- < 36	449	3	0,7	126	4	2,4
Woche 36- < 38	446	7	0,9	126	1	0,8
Woche 38- < 40	445	5	0,9	126	1	0,8
Woche 40- < 42	441	3	0,7	126	0	0,0
Woche 42- < 44	438	2	0,5	125	3	2,4
Woche 44- < 46	436	1	0,2	124	0	0,0
Woche 46- < 48	434	7	1,4	123	2	1,6
Woche 48- < 50	431	0	0,0	123	3	1,6
Woche 50- < 52	428	0	0,0	122	3	1,6
Woche 52- < 54	413	13	2,7	117	1	0,9
Woche 54- < 56	385	3	0,5	105	0	0,0
Woche 56- < 58	385	3	0,8	105	1	1,0
Woche 58- < 60	385	1	0,3	104	2	1,9
Woche 60- < 62	385	2	0,5	104	1	1,0
Woche 62- < 64	383	7	1,0	104	1	1,0
Woche 64- < 66	383	3	0,8	104	5	1,9
Woche 66- < 68	383	1	0,3	103	0	0,0

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 68- < 70	381	7	1,3	103	3	1,9
Woche 70- < 72	378	4	0,8	102	3	2,9
Woche 72- < 74	377	2	0,5	102	0	0,0
Woche 74- < 76	375	2	0,5	102	0	0,0
Woche 76- < 78	375	3	0,8	102	3	2,9
Woche 78- < 80	375	7	1,3	102	3	2,9
Woche 80- < 82	374	4	1,1	101	2	2,0
Woche 82- < 84	374	5	1,3	100	3	3,0
Woche 84- < 86	372	3	0,8	100	3	3,0
Woche 86- < 88	371	3	0,8	100	3	2,0
Woche 88- < 90	370	1	0,3	98	3	3,1
Woche 90- < 92	370	4	0,8	97	1	1,0
Woche 92- < 94	370	2	0,5	97	0	0,0
Woche 94- < 96	367	1	0,3	97	1	1,0
Woche 96- < 98	364	0	0,0	96	0	0,0
Woche 98- < 100	363	3	0,8	95	1	1,1
Woche 100- < 102	363	0	0,0	95	2	2,1
Woche 102- < 104	362	1	0,3	95	3	3,2
Woche ≥ 104	359	12	2,8	94	4	3,2

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

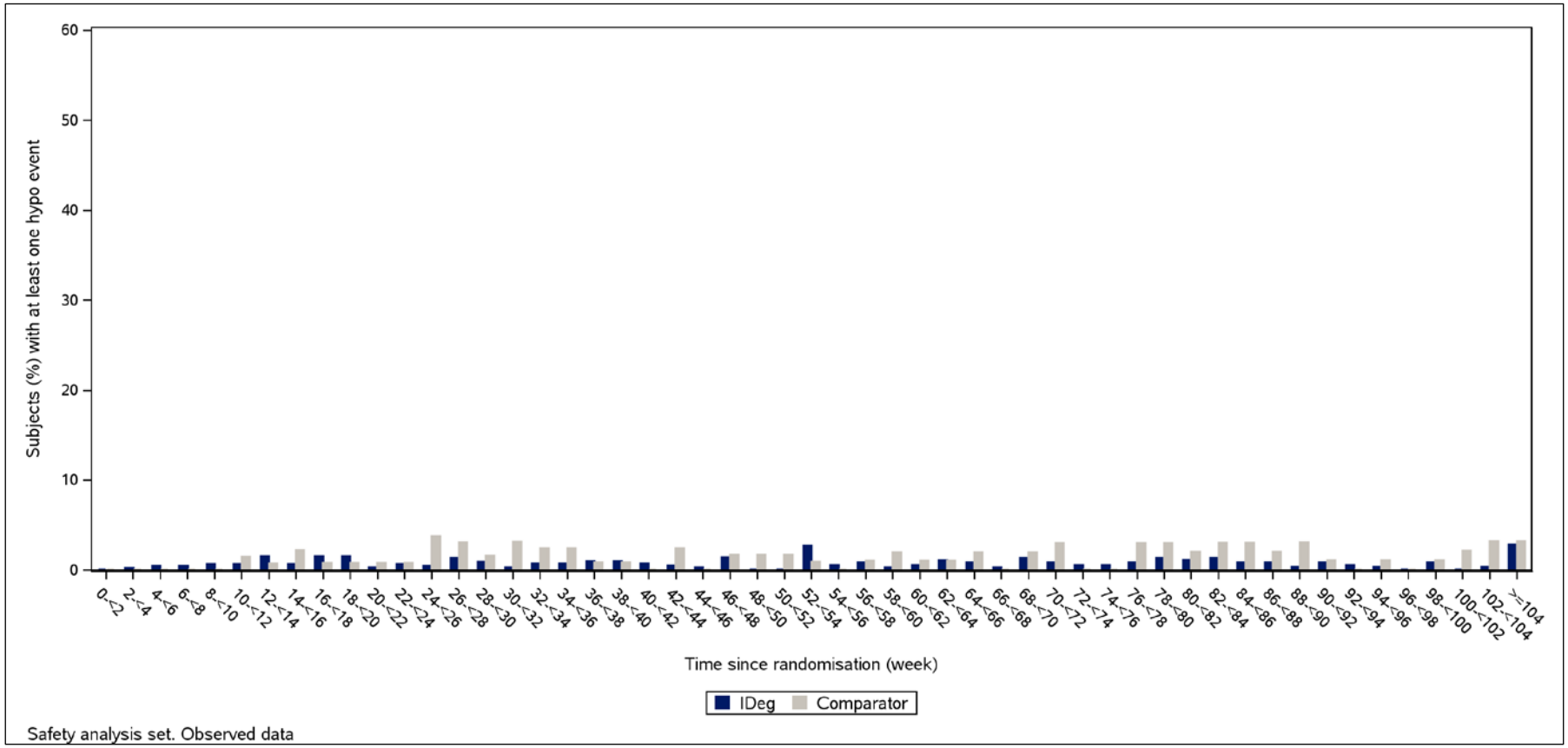


Abbildung 47: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-165: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	96 (17,1)	169	37 (21,9)	0,78 [0,56;1,10]	0,74 [0,48;1,13]	-0,05 [-0,12;0,02]	0,1730#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

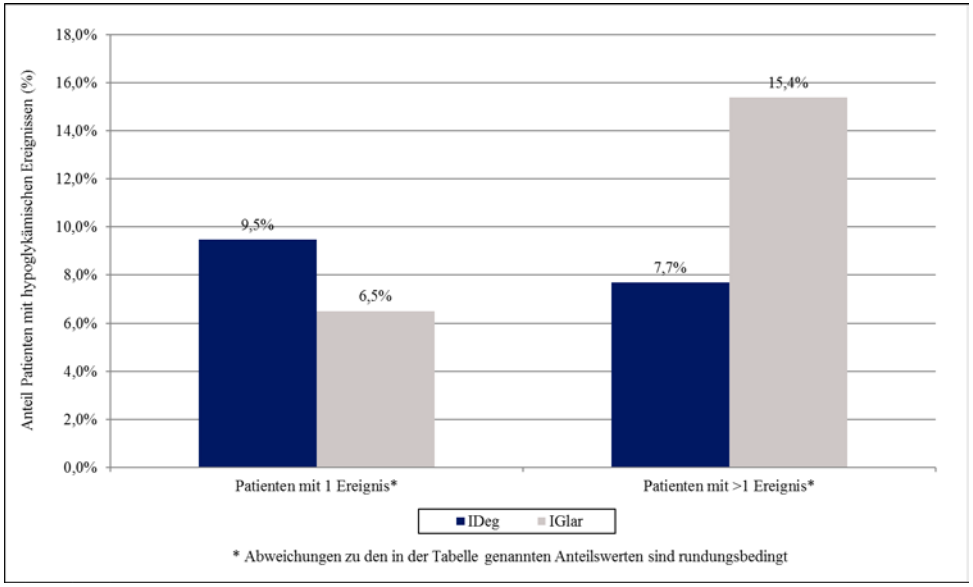


Abbildung 48: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	197	892,39	169	115	249,79	0,51 [0,31;0,82]	0,0058
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-167: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	557	0	0,0	169	0	0,0
Woche 2- < 4	550	1	0,2	167	0	0,0
Woche 4- < 6	542	2	0,4	163	0	0,0
Woche 6- < 8	530	3	0,6	160	0	0,0
Woche 8- < 10	526	3	0,6	159	0	0,0
Woche 10- < 12	517	4	0,6	155	3	1,3
Woche 12- < 14	511	10	1,4	151	1	0,7
Woche 14- < 16	505	5	0,6	147	3	2,0
Woche 16- < 18	503	9	1,4	146	2	0,7
Woche 18- < 20	492	9	1,4	143	1	0,7

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 20- < 22	489	1	0,2	141	1	0,7
Woche 22- < 24	482	4	0,6	140	1	0,7
Woche 24- < 26	481	2	0,4	140	7	3,6
Woche 26- < 28	476	6	1,3	136	6	2,9
Woche 28- < 30	473	4	0,8	135	2	1,5
Woche 30- < 32	471	1	0,2	134	4	3,0
Woche 32- < 34	470	3	0,6	131	4	2,3
Woche 34- < 36	467	3	0,6	131	4	2,3
Woche 36- < 38	464	7	0,9	131	1	0,8
Woche 38- < 40	463	5	0,9	131	1	0,8
Woche 40- < 42	459	3	0,7	131	0	0,0
Woche 42- < 44	456	2	0,4	130	3	2,3
Woche 44- < 46	453	1	0,2	129	0	0,0
Woche 46- < 48	451	7	1,3	128	2	1,6
Woche 48- < 50	448	0	0,0	128	3	1,6
Woche 50- < 52	445	1	0,2	127	3	1,6
Woche 52- < 54	430	13	2,6	122	2	1,6
Woche 54- < 56	400	3	0,5	109	5	0,9
Woche 56- < 58	400	3	0,8	109	1	0,9
Woche 58- < 60	400	1	0,3	108	2	1,9
Woche 60- < 62	400	2	0,5	108	1	0,9
Woche 62- < 64	398	7	1,0	108	3	1,9

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 64- < 66	398	3	0,8	108	5	1,9
Woche 66- < 68	398	2	0,5	107	4	0,9
Woche 68- < 70	396	8	1,5	107	3	1,9
Woche 70- < 72	393	4	0,8	106	3	2,8
Woche 72- < 74	392	2	0,5	106	0	0,0
Woche 74- < 76	390	2	0,5	106	0	0,0
Woche 76- < 78	390	3	0,8	106	3	2,8
Woche 78- < 80	390	7	1,3	106	3	2,8
Woche 80- < 82	389	4	1,0	105	2	1,9
Woche 82- < 84	389	5	1,3	104	3	2,9
Woche 84- < 86	387	3	0,8	104	3	2,9
Woche 86- < 88	386	3	0,8	104	3	1,9
Woche 88- < 90	385	1	0,3	102	3	2,9
Woche 90- < 92	385	6	1,0	101	1	1,0
Woche 92- < 94	385	2	0,5	101	0	0,0
Woche 94- < 96	382	1	0,3	101	2	2,0
Woche 96- < 98	379	0	0,0	100	0	0,0
Woche 98- < 100	378	3	0,8	99	1	1,0
Woche 100- < 102	378	0	0,0	99	2	2,0
Woche 102- < 104	376	1	0,3	99	3	3,0
Woche ≥ 104	373	12	2,7	98	5	4,1
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten,						

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

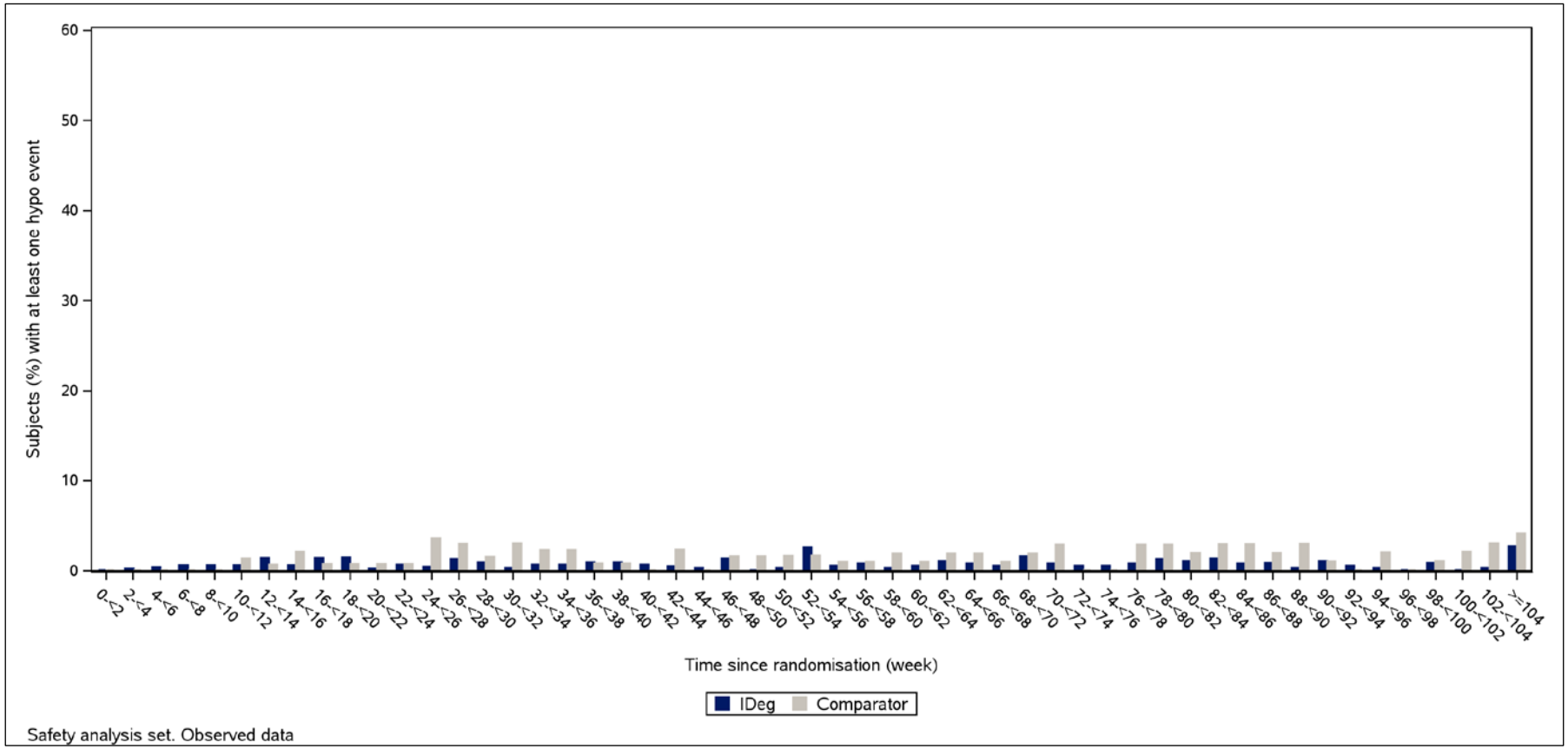


Abbildung 49: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3587

Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	28 (7,7)	191	24 (12,6)	0,61 [0,36;1,02]	0,58 [0,32;1,03]	-0,05 [-0,10;0,01]	0,0661#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

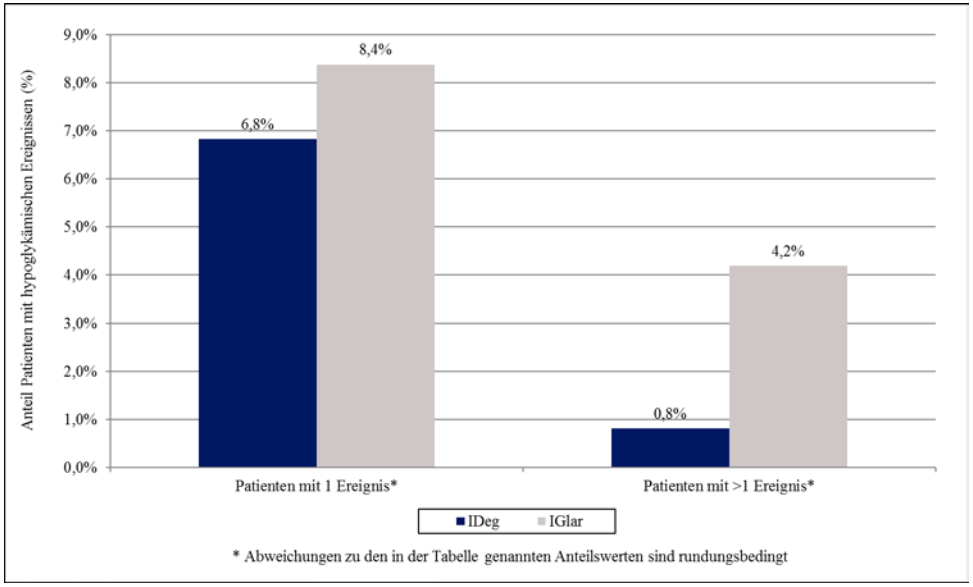


Abbildung 50: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	40	184,63	191	32	95,44	0,46 [0,24;0,87]	0,0176

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-170: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	364	0	0,0	191	0	0,0
Woche 2- < 4	359	4	0,6	189	4	2,1
Woche 4- < 6	359	2	0,6	188	1	0,5
Woche 6- < 8	357	3	0,8	187	1	0,5
Woche 8- < 10	357	2	0,6	186	2	1,1
Woche 10- < 12	357	3	0,8	185	10	5,4
Woche 12- < 14	357	6	1,7	185	4	1,6
Woche 14- < 16	357	6	1,4	184	3	1,6
Woche 16- < 18	357	2	0,6	184	3	1,6
Woche 18- < 20	353	2	0,6	182	0	0,0
Woche 20- < 22	352	0	0,0	181	3	1,7
Woche 22- < 24	351	2	0,6	180	1	0,6
Woche 24- < 26	350	4	0,9	177	0	0,0
Woche ≥ 26	268	4	1,5	131	0	0,0

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

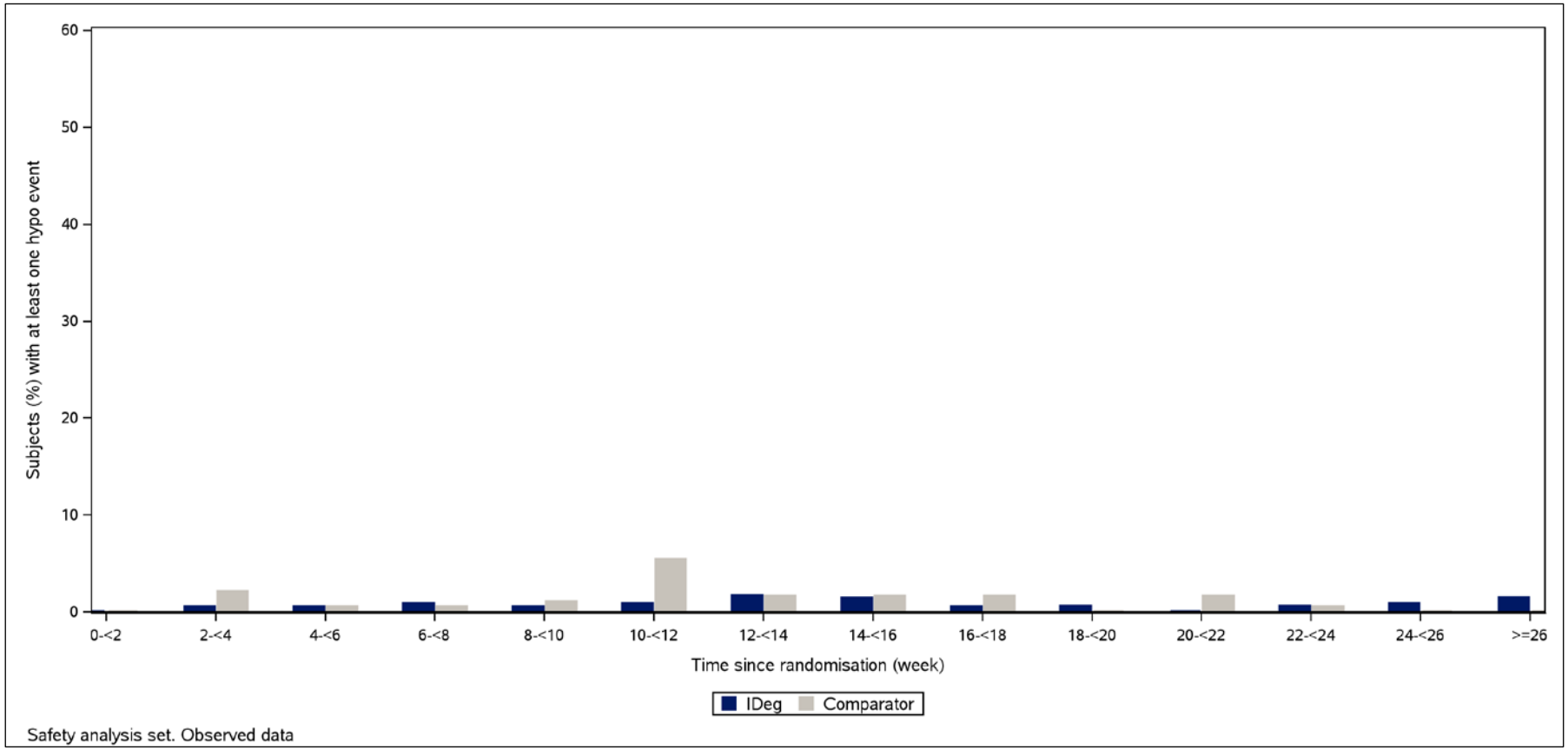


Abbildung 51: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3672

Tabelle 4-171: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	6 (4,3)	139	9 (6,5)	0,67 [0,24;1,82]	0,65 [0,23;1,88]	-0,02 [-0,07;0,03]	0,5970#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

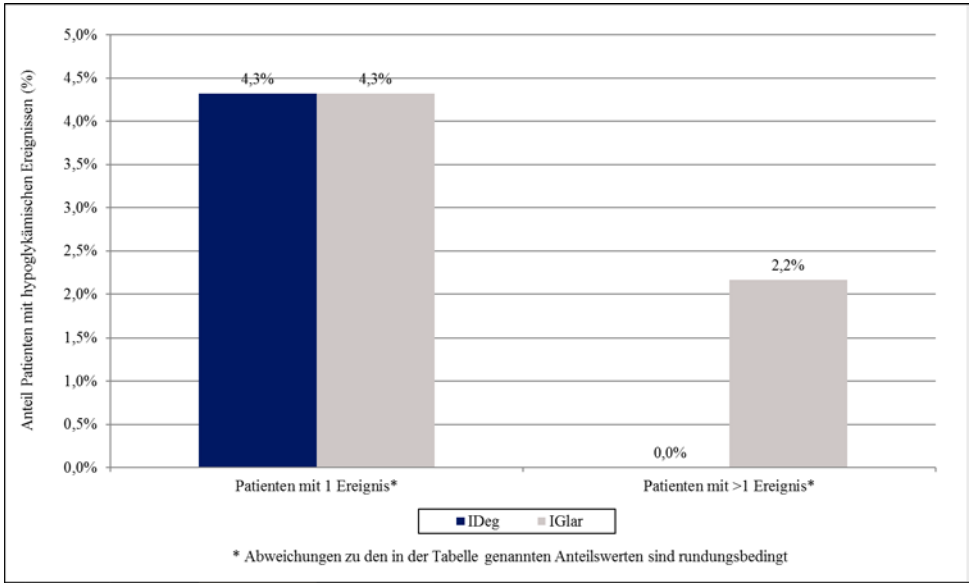


Abbildung 52: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	6	68,58	139	13	68,19	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-173: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	139	0	0,0	139	0	0,0
Woche 2- < 4	139	0	0,0	138	0	0,0
Woche 4- < 6	138	1	0,7	138	0	0,0
Woche 6- < 8	137	1	0,7	138	1	0,7
Woche 8- < 10	136	1	0,7	135	1	0,7
Woche 10- < 12	133	0	0,0	134	2	1,5
Woche 12- < 14	131	1	0,8	132	2	1,5
Woche 14- < 16	131	0	0,0	131	2	1,5
Woche 16- < 18	129	0	0,0	129	2	1,6
Woche 18- < 20	129	0	0,0	128	1	0,8
Woche 20- < 22	128	0	0,0	124	0	0,0
Woche 22- < 24	128	1	0,8	124	0	0,0
Woche 24- < 26	127	0	0,0	123	1	0,8
Woche ≥ 26	92	1	1,1	105	1	1,0

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

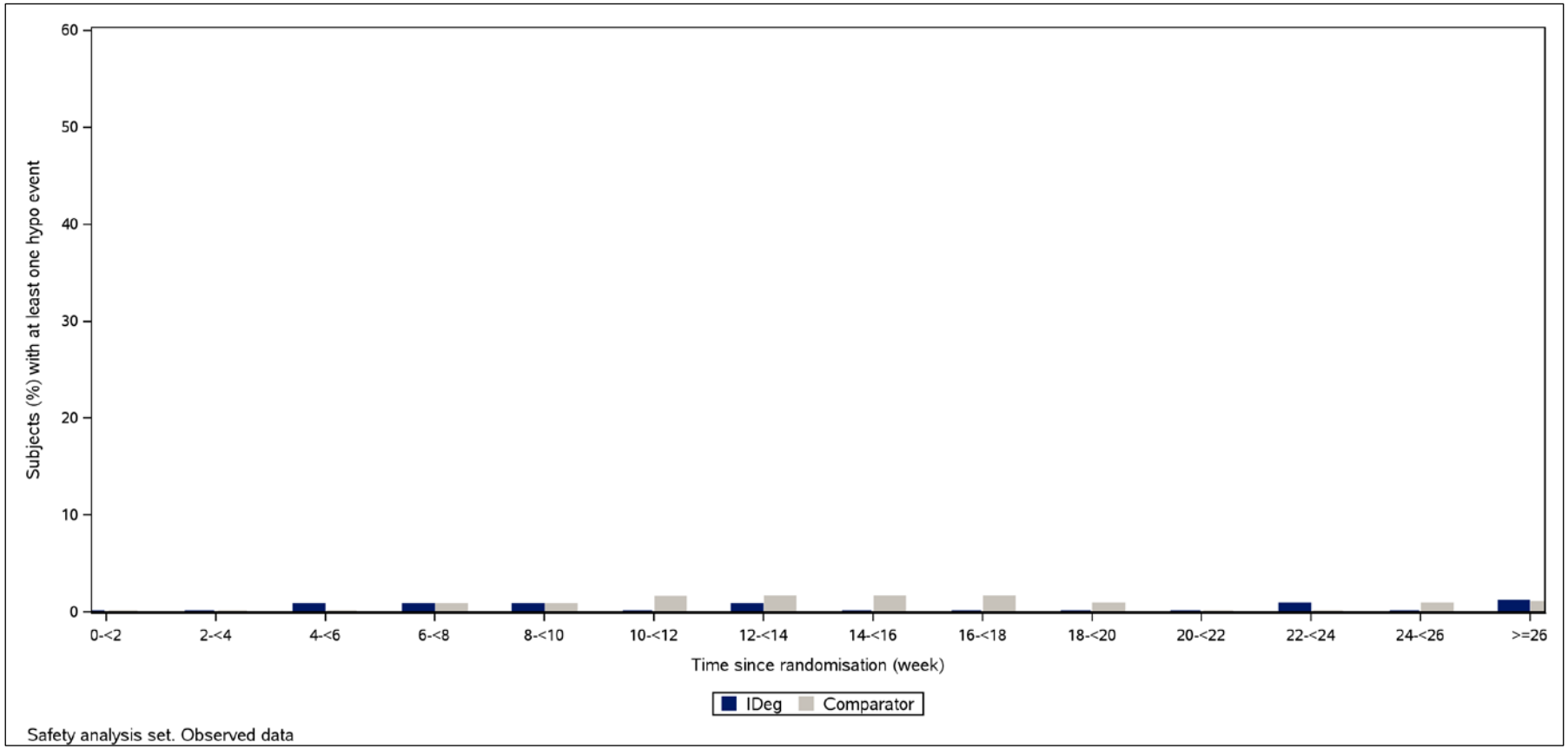


Abbildung 53: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	6 (3,6)	159	10 (6,3)	0,57 [0,21;1,54]	0,56 [0,20;1,58]	-0,03 [-0,07;0,02]	0,3115#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

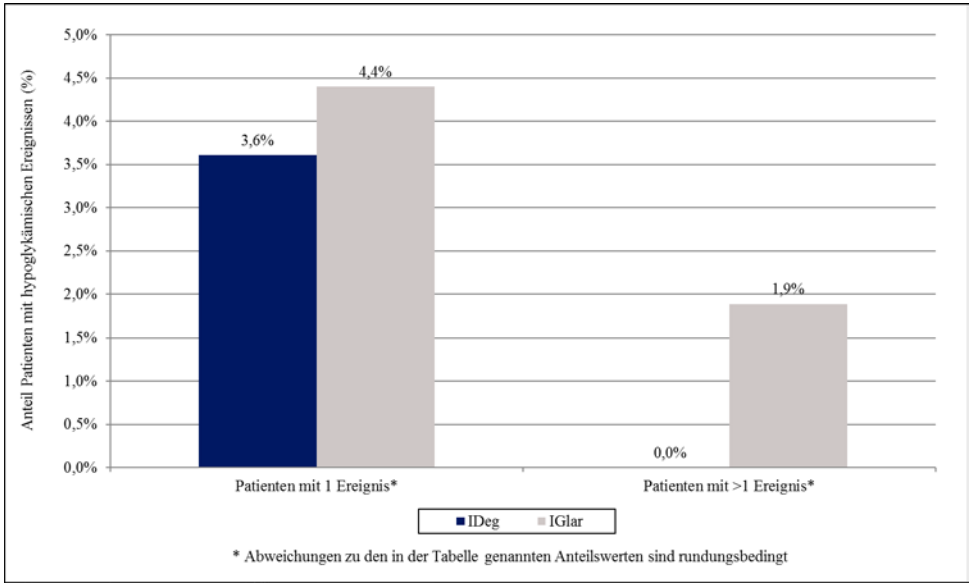


Abbildung 54: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	6	80,79	159	14	77,85	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-176: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	166	0	0,0	159	0	0,0
Woche 2- < 4	166	0	0,0	157	0	0,0
Woche 4- < 6	165	1	0,6	157	0	0,0
Woche 6- < 8	163	1	0,6	157	1	0,6
Woche 8- < 10	162	1	0,6	154	1	0,6
Woche 10- < 12	159	0	0,0	153	2	1,3
Woche 12- < 14	154	1	0,6	151	2	1,3
Woche 14- < 16	153	0	0,0	149	2	1,3
Woche 16- < 18	150	0	0,0	147	3	2,0
Woche 18- < 20	150	0	0,0	146	1	0,7
Woche 20- < 22	149	0	0,0	142	0	0,0
Woche 22- < 24	149	1	0,7	142	0	0,0
Woche 24- < 26	148	0	0,0	141	1	0,7
Woche ≥ 26	107	1	0,9	121	1	0,8

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

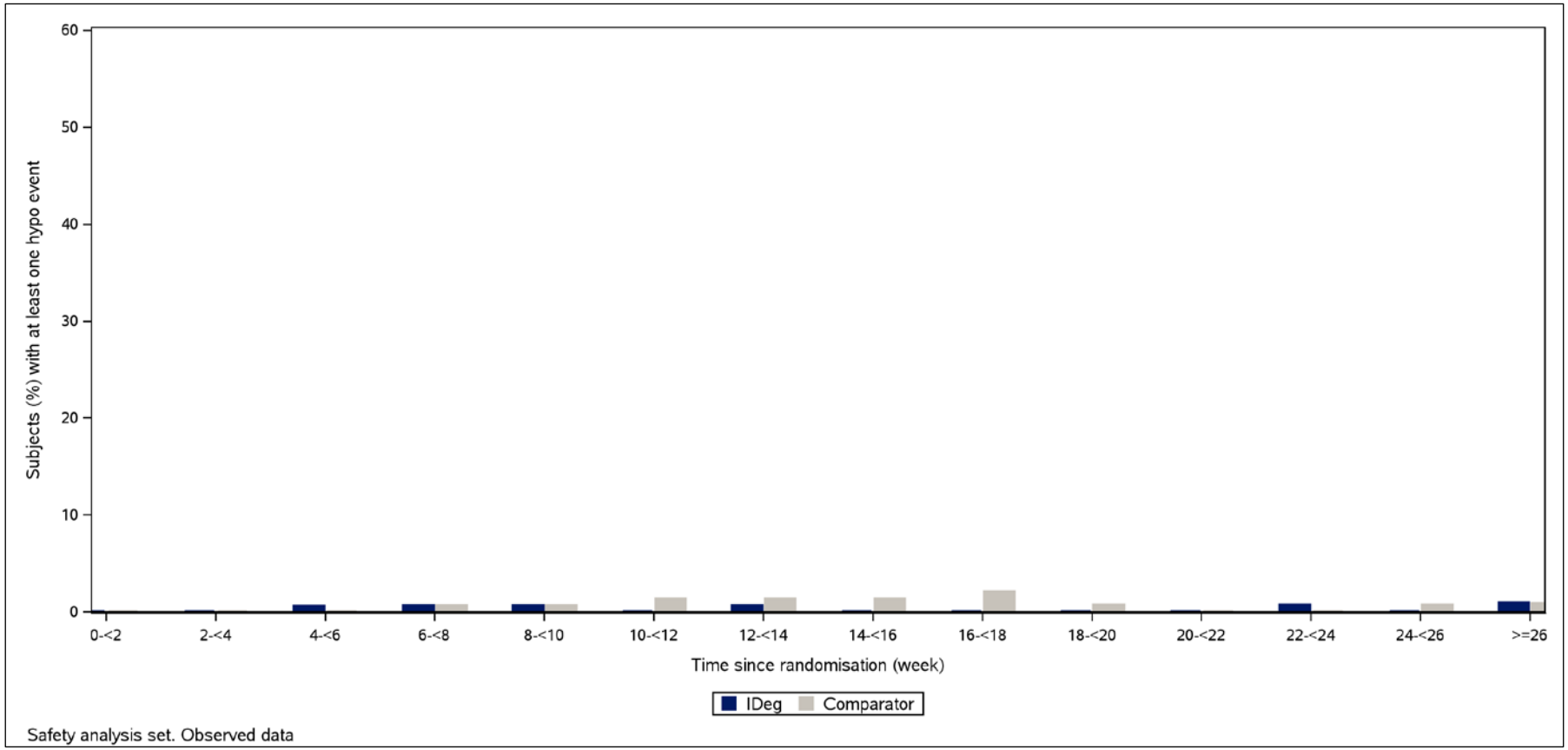


Abbildung 55: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3579

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (RR: 0,69 [0,45;1,06]; p = 0,0950). Dabei hatten 11,4 % der Patienten unter Insulin degludec und 16,6 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio: 0,57 [0,32;1,03]; p = 0,0625).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (RR: 0,77 [0,55;1,09]; p = 0,1586). Dabei hatten 17,9 % der Patienten unter Insulin degludec und 23,2 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten unter Insulin degludec statistisch signifikant weniger „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,54 [0,32;0,88]; p = 0,0143). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (191 Ereignisse bei 852,40 PYE) im Vergleich zu Insulin glargin (101 Ereignisse bei 237,64 PYE).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec: Bei einer vergleichbar stark ausgeprägten Reduktion des HbA_{1c}-Wertes (adjustierte MWD: 0,12 [-0,03;0,28]; p = 0,1266) zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin.

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

NN1250-3587

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (RR: 0,61 [0,36;1,02]; p = 0,0661). Dabei hatten 7,7 % der Patienten unter Insulin degludec und 12,6 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten unter Insulin degludec statistisch signifikant weniger „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,46 [0,24;0,87]; p = 0,0176). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (40 Ereignisse bei 184,63 PYE) im Vergleich zu Insulin glargin (32 Ereignisse bei 95,44 PYE).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec: Bei einer vergleichbar stark ausgeprägten Reduktion des HbA_{1c}-Wertes (adjustierte MWD: -0,01 [-0,16;0,14]; p = 0,9013) zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin.

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

NN1250-3672

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (RR: 0,67 [0,24;1,82]; p = 0,5970). Dabei hatten 4,3 % der Patienten unter Insulin degludec und 6,5 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio nicht berechenbar; p-Wert nicht berechenbar).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

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.

4.3.1.3.1.6.2.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“

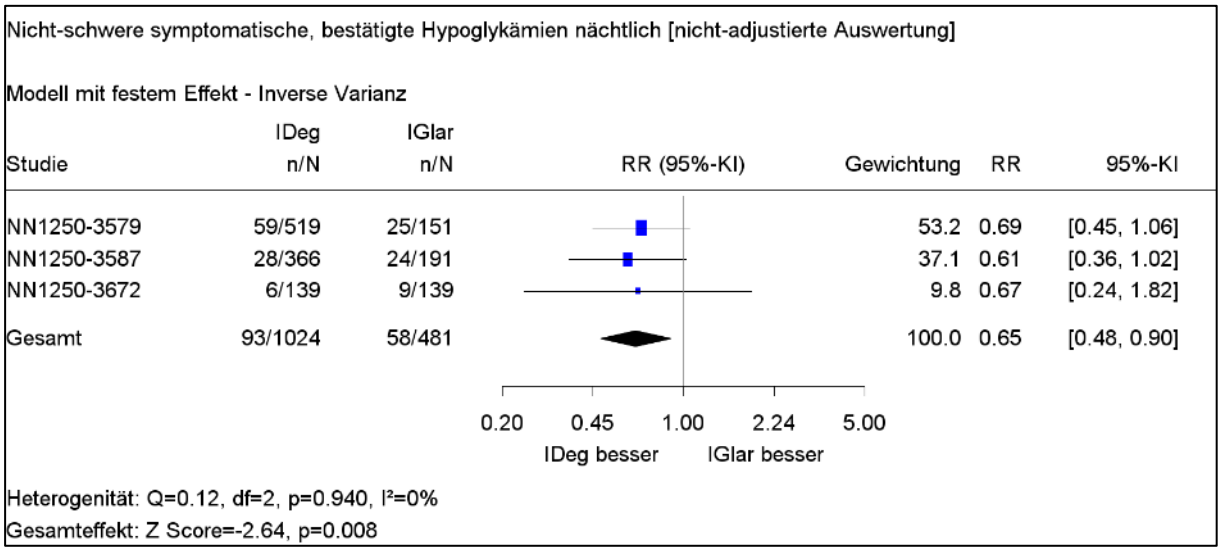


Abbildung 56: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (nicht-adjustierte Auswertung)

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,940) in der nicht-adjustierten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (RR: 0,65 [0,48;0,90]; p = 0,008). Insulin degludec reduzierte das Risiko für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ um 35 % gegenüber Insulin glargin (nicht-adjustiert).

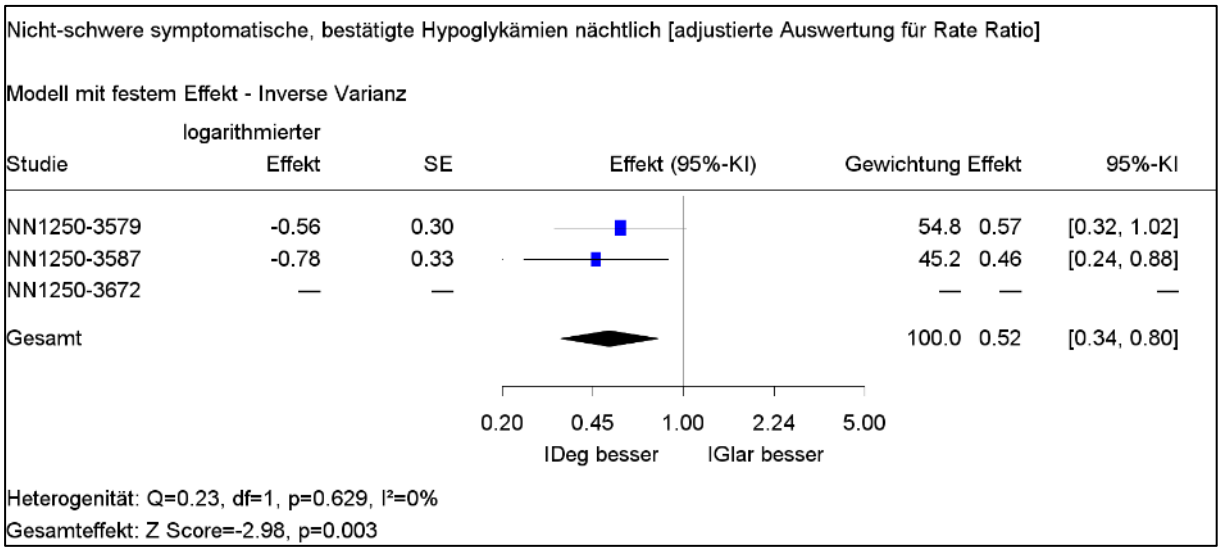


Abbildung 57: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten in der Meta-Analyse bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,629) unter Insulin degludec ebenfalls statistisch signifikant weniger „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,52 [0,34;0,80]; p = 0,003). Die Ereignisrate für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ konnte unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin um 48 % reduziert werden (adjustiert).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec: Bei einer vergleichbar stark ausgeprägten Reduktion des HbA_{1c}-Wertes (MWD in der Meta-Analyse: 0,07 [-0,02;0,17]; p = 0,117) zeigte sich sowohl ein statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin.

4.3.1.3.1.6.3 Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt – RCT

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

Tabelle 4-177: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Post-hoc ausgewertete Hypoglykämien mit einem Plasmaglucosewert < 56 mg/dL oder Blutglucose < 50 mg/dL und gleichzeitig vorhandenen hypoglykämischen Symptomen. • Grundlage für die Auswertungen waren alle Hypoglykämien, die auf dem diesbezüglichen Prüfbogen erfasst wurden und keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren • Treatment emergent: Hypoglykämisches Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als sieben Tage nach dem letzten Tag der randomisierten Behandlung • Es wurden alle nicht-schweren bestätigten Hypoglykämien, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens, berücksichtigt.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-178: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ 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**
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

.

NN1250-3579

Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	175 (33,7)	151	57 (37,7)	0,89 [0,70;1,13]	0,84 [0,58;1,22]	-0,04 [-0,13;0,05]	0,3823#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

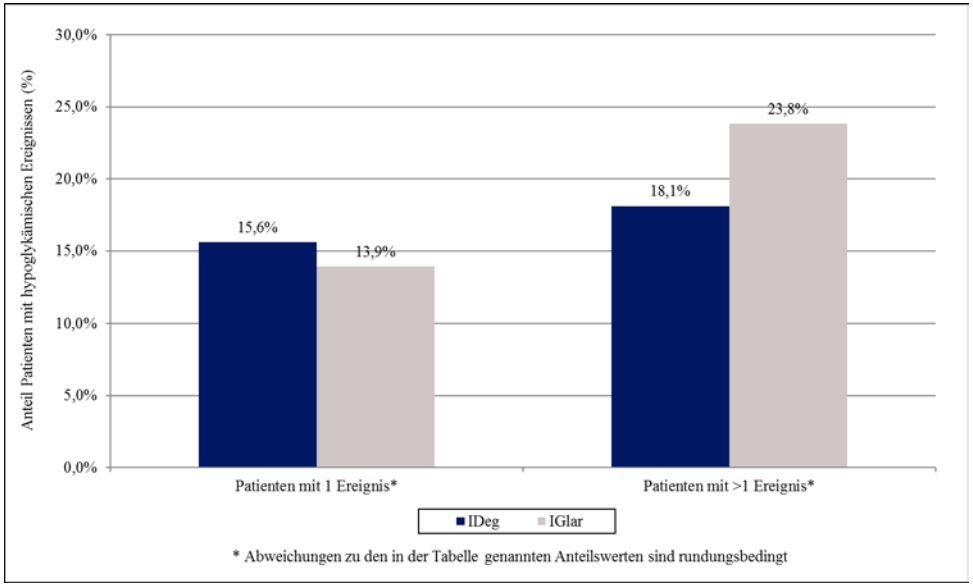


Abbildung 58: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-180: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	436	470,57	151	159	135,62	0,76 [0,53;1,09]	0,1374
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-181: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	518	5	1,0	151	0	0,0
Woche 2- < 4	511	5	1,0	149	2	1,3
Woche 4- < 6	503	14	2,6	148	2	0,7
Woche 6- < 8	493	15	2,6	146	7	4,1
Woche 8- < 10	491	18	3,3	145	3	2,1
Woche 10- < 12	483	17	2,9	142	8	4,9
Woche 12- < 14	478	22	3,8	140	5	2,9
Woche 14- < 16	475	25	3,8	138	9	5,8
Woche 16- < 18	474	37	6,1	138	6	3,6
Woche 18- < 20	467	30	5,4	137	9	5,8

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 20- < 22	465	17	3,4	135	5	3,0
Woche 22- < 24	461	23	3,9	134	2	1,5
Woche 24- < 26	460	16	3,5	134	13	6,7
Woche 26- < 28	457	14	2,6	131	9	5,3
Woche 28- < 30	454	16	3,1	130	9	5,4
Woche 30- < 32	452	15	3,1	129	6	4,7
Woche 32- < 34	451	8	1,6	126	8	5,6
Woche 34- < 36	449	13	2,7	126	6	3,2
Woche 36- < 38	446	18	3,1	126	6	3,2
Woche 38- < 40	445	16	2,5	126	10	6,3
Woche 40- < 42	441	12	2,5	126	2	1,6
Woche 42- < 44	438	10	2,1	125	6	4,0
Woche 44- < 46	436	10	2,3	124	1	0,8
Woche 46- < 48	434	17	3,2	123	5	4,1
Woche 48- < 50	431	11	2,1	123	10	5,7
Woche 50- < 52	428	9	2,1	122	4	2,5
Woche ≥ 52	329	23	5,8	93	6	5,4

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

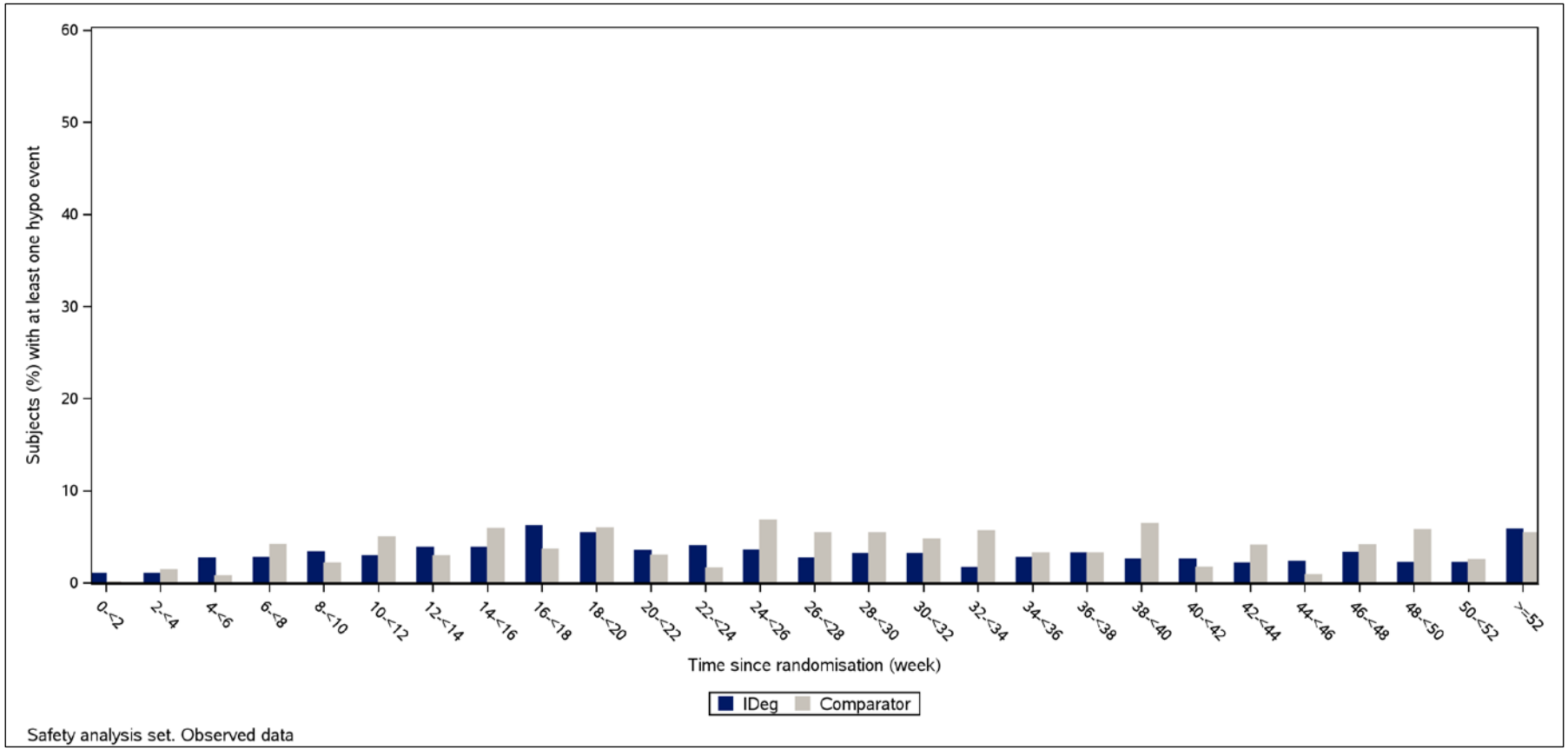


Abbildung 59: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-182: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	186 (33,2)	169	61 (36,1)	0,92 [0,73;1,16]	0,88 [0,61;1,26]	-0,03 [-0,11;0,05]	0,5166#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

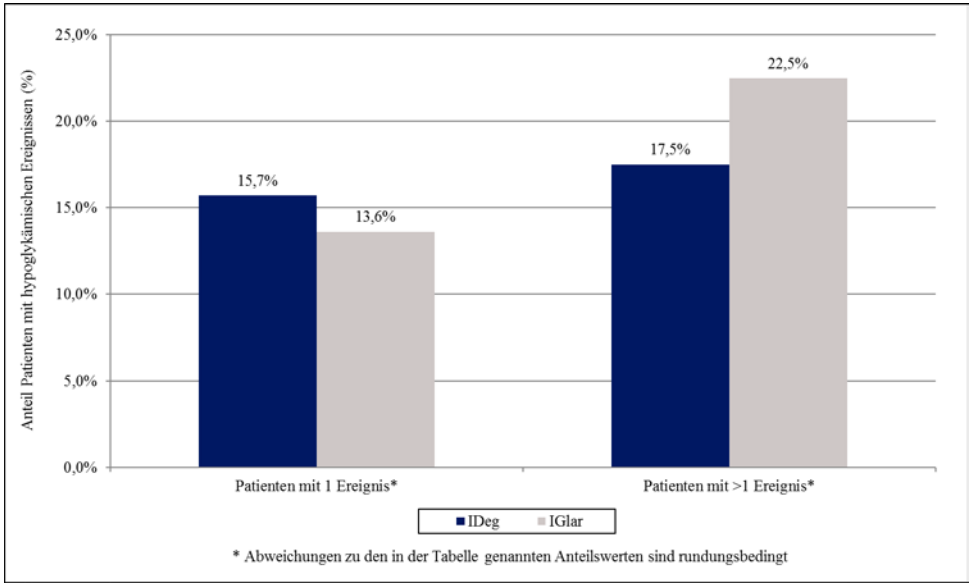


Abbildung 60: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-183: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	456	495,34	169	167	143,65	0,74 [0,52;1,05]	0,0952
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-184: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	557	6	1,1	169	3	0,6
Woche 2- < 4	550	5	0,9	167	3	1,8
Woche 4- < 6	542	14	2,4	163	2	0,6
Woche 6- < 8	530	17	2,8	160	7	3,8
Woche 8- < 10	526	19	3,2	159	4	2,5
Woche 10- < 12	517	20	3,1	155	8	4,5
Woche 12- < 14	511	24	3,9	151	5	2,6
Woche 14- < 16	505	25	3,6	147	9	5,4
Woche 16- < 18	503	37	5,8	146	6	3,4
Woche 18- < 20	492	31	5,3	143	10	6,3

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 20- < 22	489	19	3,7	141	5	2,8
Woche 22- < 24	482	25	3,9	140	2	1,4
Woche 24- < 26	481	17	3,5	140	13	6,4
Woche 26- < 28	476	14	2,5	136	9	5,1
Woche 28- < 30	473	16	3,0	135	10	5,9
Woche 30- < 32	471	15	3,0	134	6	4,5
Woche 32- < 34	470	8	1,5	131	8	5,3
Woche 34- < 36	467	13	2,6	131	6	3,1
Woche 36- < 38	464	18	3,0	131	6	3,1
Woche 38- < 40	463	16	2,4	131	10	6,1
Woche 40- < 42	459	12	2,4	131	2	1,5
Woche 42- < 44	456	10	2,0	130	6	3,8
Woche 44- < 46	453	10	2,2	129	1	0,8
Woche 46- < 48	451	18	3,3	128	5	3,9
Woche 48- < 50	448	13	2,5	128	10	5,5
Woche 50- < 52	445	10	2,2	127	4	2,4
Woche ≥ 52	342	24	5,8	97	7	6,2

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

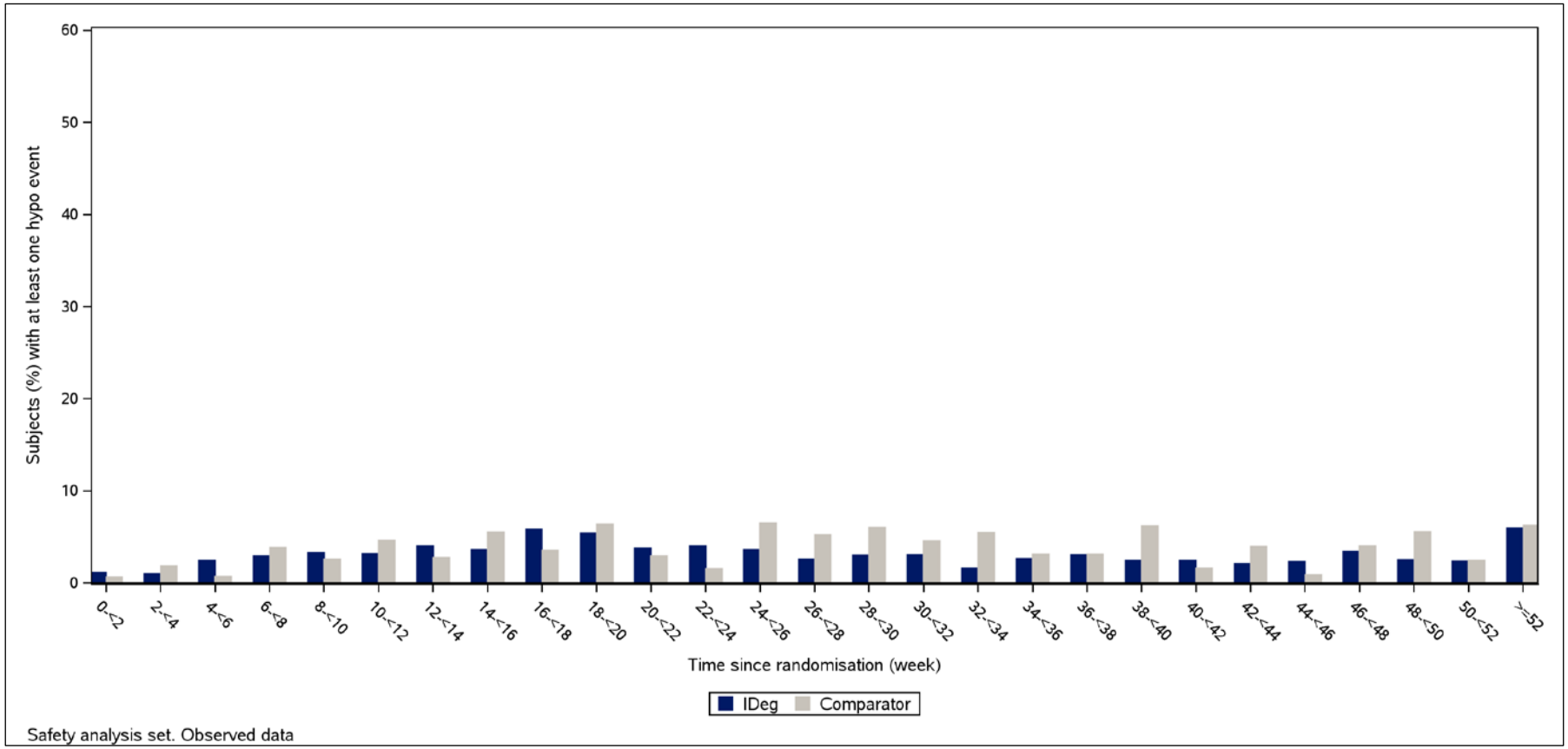


Abbildung 61: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-185: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	237 (45,7)	151	71 (47,0)	0,97 [0,80;1,18]	0,95 [0,66;1,36]	-0,01 [-0,10;0,08]	0,7814#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

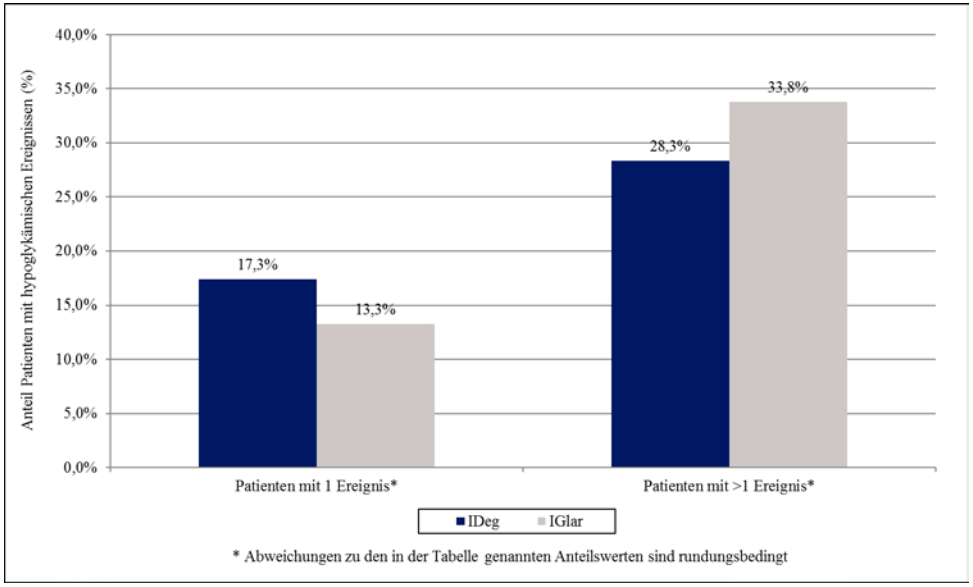


Abbildung 62: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-186: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	911	852,40	151	308	237,64	0,81 [0,59;1,12]	0,2075
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-187: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	518	5	1,0	151	0	0,0
Woche 2- < 4	511	5	1,0	149	2	1,3
Woche 4- < 6	503	14	2,6	148	2	0,7
Woche 6- < 8	493	15	2,6	146	7	4,1
Woche 8- < 10	491	18	3,3	145	3	2,1
Woche 10- < 12	483	17	2,9	142	8	4,9
Woche 12- < 14	478	22	3,8	140	5	2,9
Woche 14- < 16	475	25	3,8	138	9	5,8
Woche 16- < 18	474	37	6,1	138	6	3,6
Woche 18- < 20	467	30	5,4	137	9	5,8
Woche 20- < 22	465	17	3,4	135	5	3,0
Woche 22- < 24	461	23	3,9	134	2	1,5

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 24- < 26	460	16	3,5	134	13	6,7
Woche 26- < 28	457	14	2,6	131	9	5,3
Woche 28- < 30	454	16	3,1	130	9	5,4
Woche 30- < 32	452	15	3,1	129	6	4,7
Woche 32- < 34	451	8	1,6	126	8	5,6
Woche 34- < 36	449	13	2,7	126	6	3,2
Woche 36- < 38	446	18	3,1	126	6	3,2
Woche 38- < 40	445	16	2,5	126	10	6,3
Woche 40- < 42	441	12	2,5	126	2	1,6
Woche 42- < 44	438	10	2,1	125	6	4,0
Woche 44- < 46	436	10	2,3	124	1	0,8
Woche 46- < 48	434	17	3,2	123	5	4,1
Woche 48- < 50	431	11	2,1	123	10	5,7
Woche 50- < 52	428	9	2,1	122	4	2,5
Woche 52- < 54	413	25	4,8	117	7	5,1
Woche 54- < 56	385	18	3,6	105	7	6,7
Woche 56- < 58	385	18	3,6	105	5	4,8
Woche 58- < 60	385	11	2,9	104	8	6,7
Woche 60- < 62	385	14	2,9	104	6	5,8
Woche 62- < 64	383	27	4,7	104	3	2,9
Woche 64- < 66	383	16	3,4	104	8	2,9
Woche 66- < 68	383	17	4,2	103	5	3,9

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 68- < 70	381	20	4,5	103	10	4,9
Woche 70- < 72	378	29	4,5	102	14	8,8
Woche 72- < 74	377	10	2,4	102	1	1,0
Woche 74- < 76	375	15	2,9	102	3	2,9
Woche 76- < 78	375	18	4,8	102	7	5,9
Woche 78- < 80	375	33	6,1	102	7	5,9
Woche 80- < 82	374	17	3,7	101	4	3,0
Woche 82- < 84	374	20	4,0	100	5	5,0
Woche 84- < 86	372	16	3,2	100	6	6,0
Woche 86- < 88	371	20	3,8	100	6	4,0
Woche 88- < 90	370	11	1,9	98	5	4,1
Woche 90- < 92	370	14	3,0	97	6	4,1
Woche 92- < 94	370	15	3,2	97	2	2,1
Woche 94- < 96	367	15	3,8	97	3	3,1
Woche 96- < 98	364	15	2,7	96	2	2,1
Woche 98- < 100	363	21	3,9	95	2	2,1
Woche 100- < 102	363	13	3,0	95	7	3,2
Woche 102- < 104	362	17	2,8	95	9	5,3
Woche ≥ 104	359	33	7,0	94	7	5,3

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

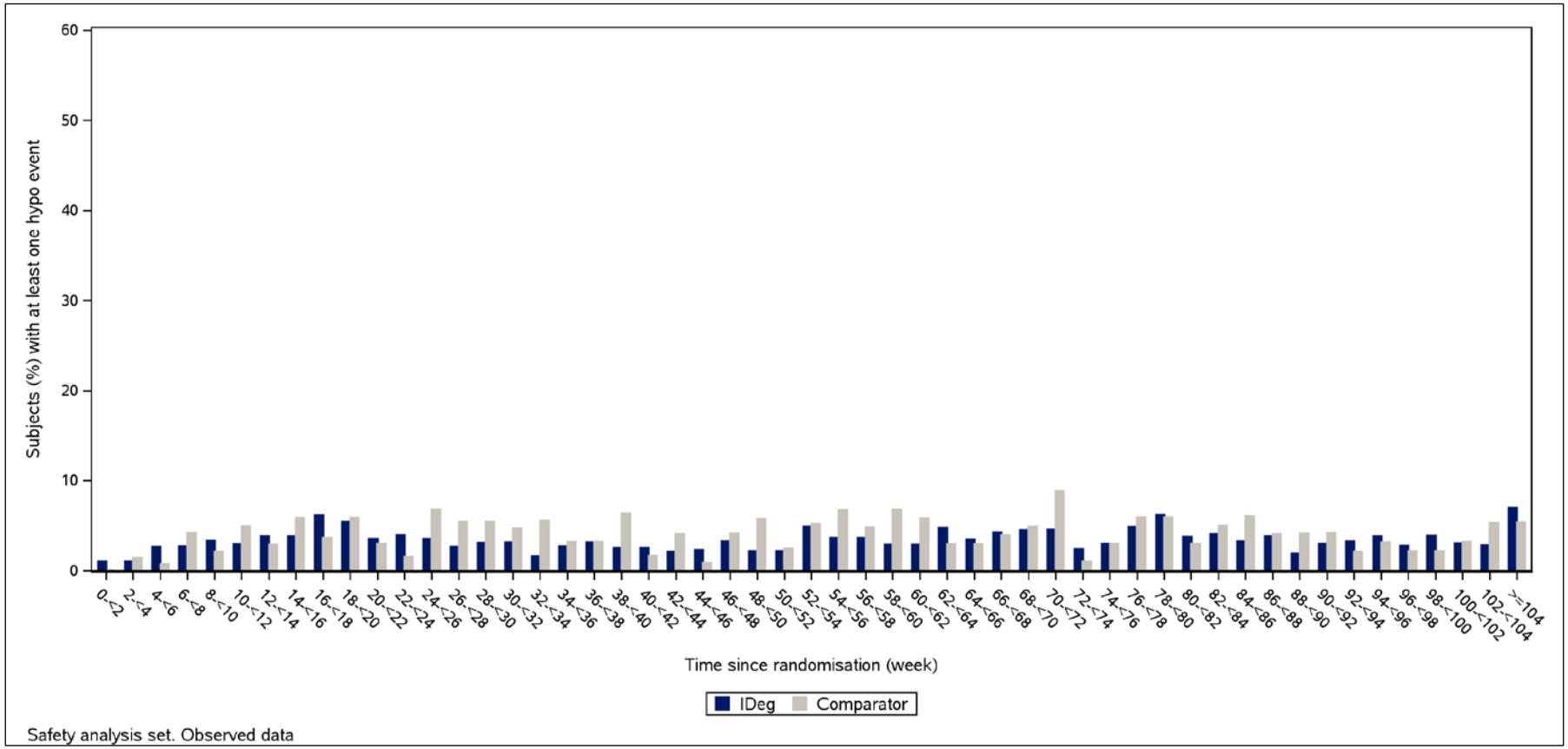


Abbildung 63: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-188: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	248 (44,3)	169	76 (45,0)	0,98 [0,81;1,19]	0,97 [0,69;1,37]	-0,01 [-0,09;0,08]	0,9297#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

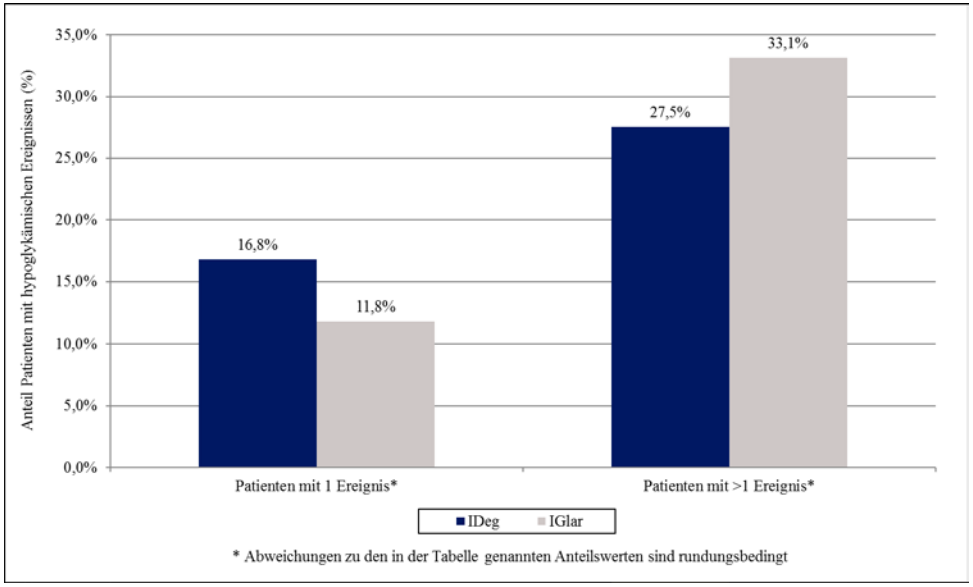


Abbildung 64: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-189: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	954	892,39	169	344	249,79	0,76 [0,56;1,05]	0,0934
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-190: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	557	6	1,1	169	3	0,6
Woche 2- < 4	550	5	0,9	167	3	1,8
Woche 4- < 6	542	14	2,4	163	2	0,6
Woche 6- < 8	530	17	2,8	160	7	3,8
Woche 8- < 10	526	19	3,2	159	4	2,5
Woche 10- < 12	517	20	3,1	155	8	4,5
Woche 12- < 14	511	24	3,9	151	5	2,6
Woche 14- < 16	505	25	3,6	147	9	5,4
Woche 16- < 18	503	37	5,8	146	6	3,4
Woche 18- < 20	492	31	5,3	143	10	6,3
Woche 20- < 22	489	19	3,7	141	5	2,8
Woche 22- < 24	482	25	3,9	140	2	1,4

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 24- < 26	481	17	3,5	140	13	6,4
Woche 26- < 28	476	14	2,5	136	9	5,1
Woche 28- < 30	473	16	3,0	135	10	5,9
Woche 30- < 32	471	15	3,0	134	6	4,5
Woche 32- < 34	470	8	1,5	131	8	5,3
Woche 34- < 36	467	13	2,6	131	6	3,1
Woche 36- < 38	464	18	3,0	131	6	3,1
Woche 38- < 40	463	16	2,4	131	10	6,1
Woche 40- < 42	459	12	2,4	131	2	1,5
Woche 42- < 44	456	10	2,0	130	6	3,8
Woche 44- < 46	453	10	2,2	129	1	0,8
Woche 46- < 48	451	18	3,3	128	5	3,9
Woche 48- < 50	448	13	2,5	128	10	5,5
Woche 50- < 52	445	10	2,2	127	4	2,4
Woche 52- < 54	430	26	4,9	122	8	5,7
Woche 54- < 56	400	18	3,5	109	15	8,3
Woche 56- < 58	400	18	3,5	109	5	4,6
Woche 58- < 60	400	11	2,8	108	8	6,5
Woche 60- < 62	400	14	2,8	108	7	6,5
Woche 62- < 64	398	27	4,5	108	5	3,7
Woche 64- < 66	398	18	3,8	108	9	3,7
Woche 66- < 68	398	18	4,3	107	11	4,7

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 68- < 70	396	21	4,5	107	11	5,6
Woche 70- < 72	393	30	4,6	106	14	8,5
Woche 72- < 74	392	11	2,6	106	2	1,9
Woche 74- < 76	390	15	2,8	106	3	2,8
Woche 76- < 78	390	19	4,9	106	7	5,7
Woche 78- < 80	390	37	6,2	106	7	5,7
Woche 80- < 82	389	17	3,6	105	5	3,8
Woche 82- < 84	389	20	3,9	104	5	4,8
Woche 84- < 86	387	18	3,4	104	6	5,8
Woche 86- < 88	386	21	3,9	104	7	4,8
Woche 88- < 90	385	16	2,3	102	5	3,9
Woche 90- < 92	385	16	3,1	101	7	5,0
Woche 92- < 94	385	15	3,1	101	2	2,0
Woche 94- < 96	382	16	3,9	101	4	4,0
Woche 96- < 98	379	15	2,6	100	4	3,0
Woche 98- < 100	378	21	3,7	99	3	3,0
Woche 100- < 102	378	14	3,2	99	7	3,0
Woche 102- < 104	376	17	2,7	99	9	5,1
Woche ≥ 104	373	33	6,7	98	8	6,1

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

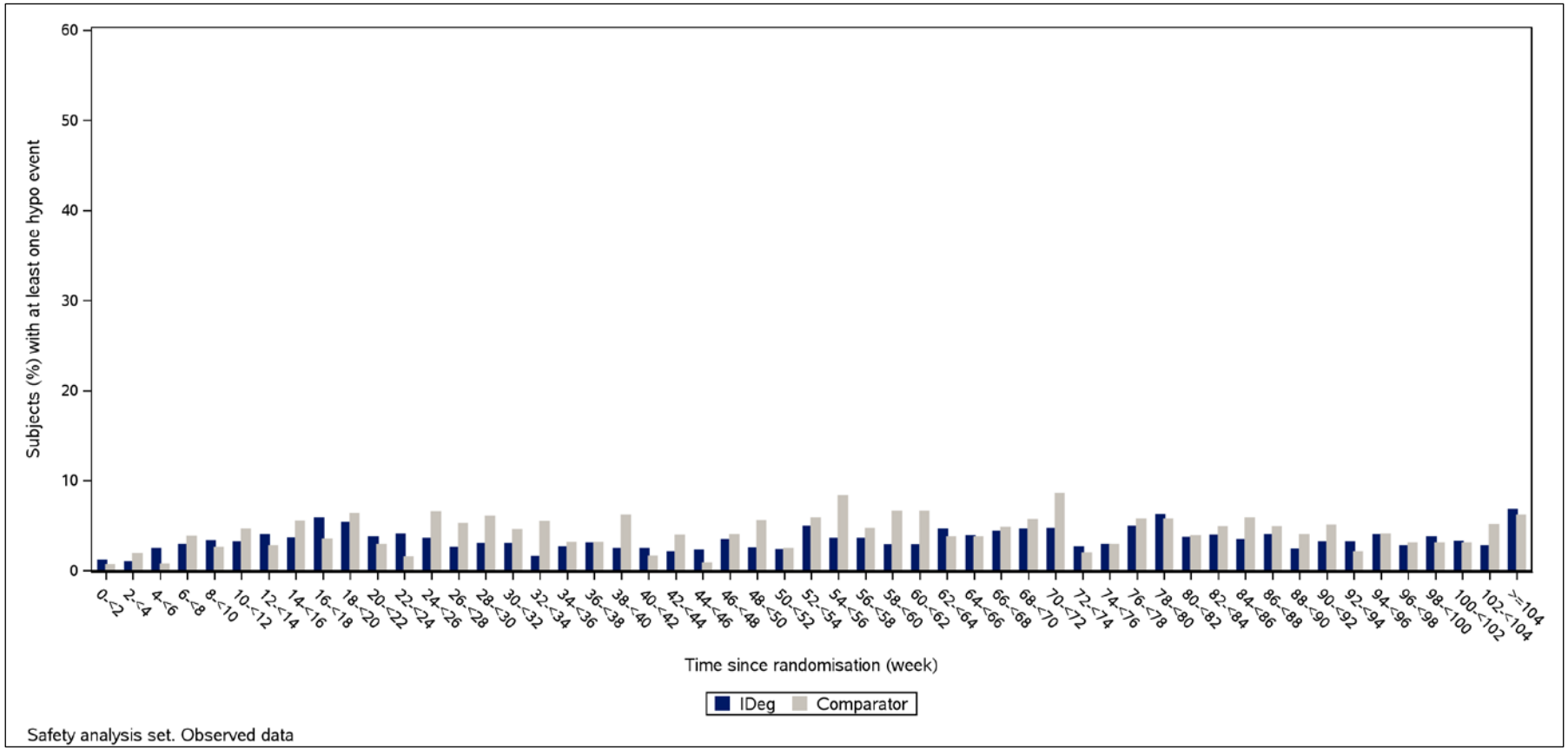


Abbildung 65: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3587

Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	97 (26,5)	191	55 (28,8)	0,92 [0,70;1,22]	0,89 [0,60;1,32]	-0,02 [-0,10;0,06]	0,6165#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

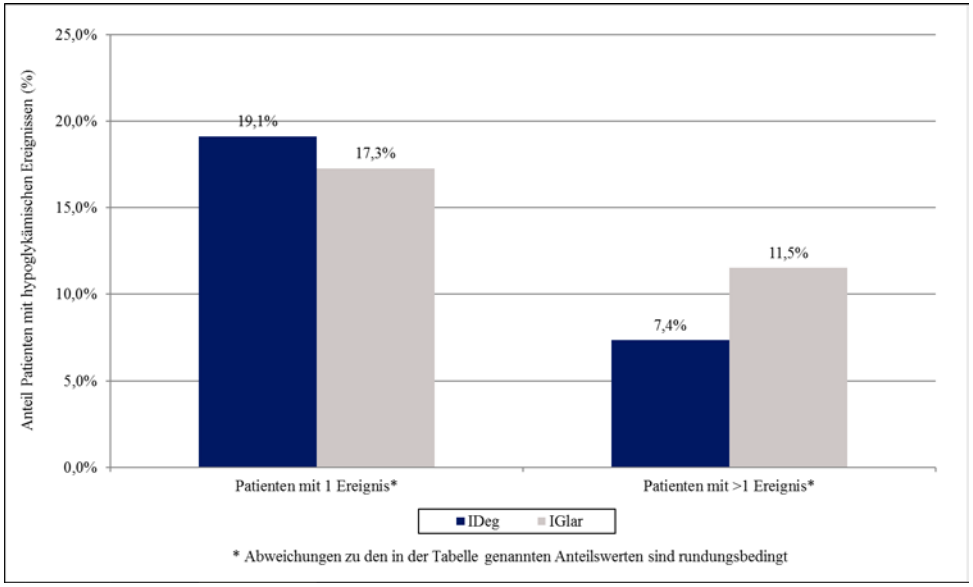


Abbildung 66: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-192: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	154	184,63	191	89	95,44	0,78 [0,55;1,12]	0,1755

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-193: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	364	3	0,8	191	0	0,0
Woche 2- < 4	359	5	0,8	189	4	2,1
Woche 4- < 6	359	8	2,2	188	1	0,5
Woche 6- < 8	357	14	3,4	187	4	2,1
Woche 8- < 10	357	9	2,5	186	7	3,2
Woche 10- < 12	357	8	2,2	185	19	8,6
Woche 12- < 14	357	19	4,8	185	6	2,7
Woche 14- < 16	357	24	5,9	184	10	5,4
Woche 16- < 18	357	9	2,5	184	8	4,3
Woche 18- < 20	353	12	3,4	182	3	1,6
Woche 20- < 22	352	12	3,4	181	11	5,5
Woche 22- < 24	351	14	3,1	180	5	2,8
Woche 24- < 26	350	11	2,6	177	8	4,0
Woche ≥ 26	268	6	2,2	131	3	1,5

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

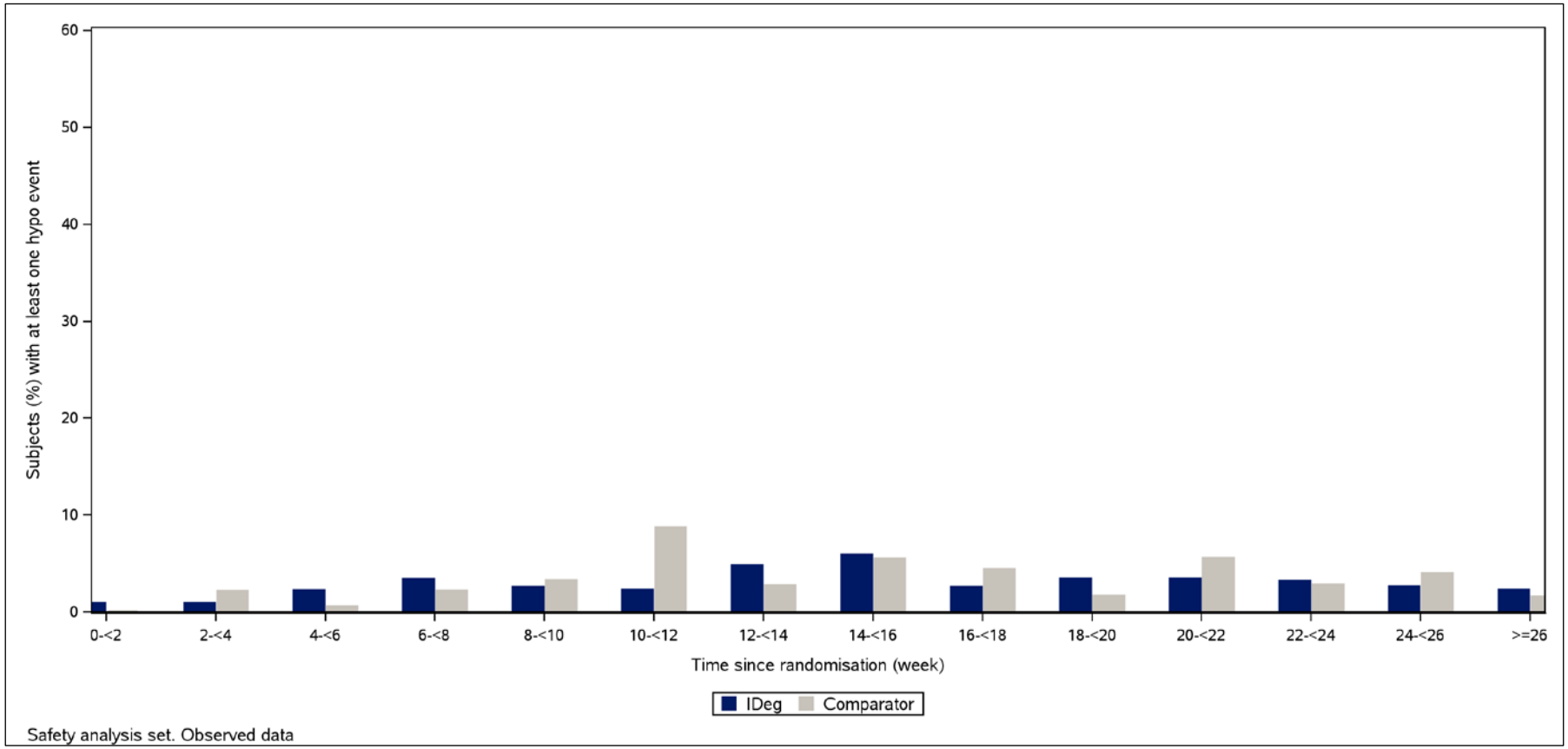


Abbildung 67: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3672

Tabelle 4-194: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	23 (16,5)	139	29 (20,9)	0,79 [0,48;1,30]	0,75 [0,41;1,38]	-0,04 [-0,13;0,05]	0,4421#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

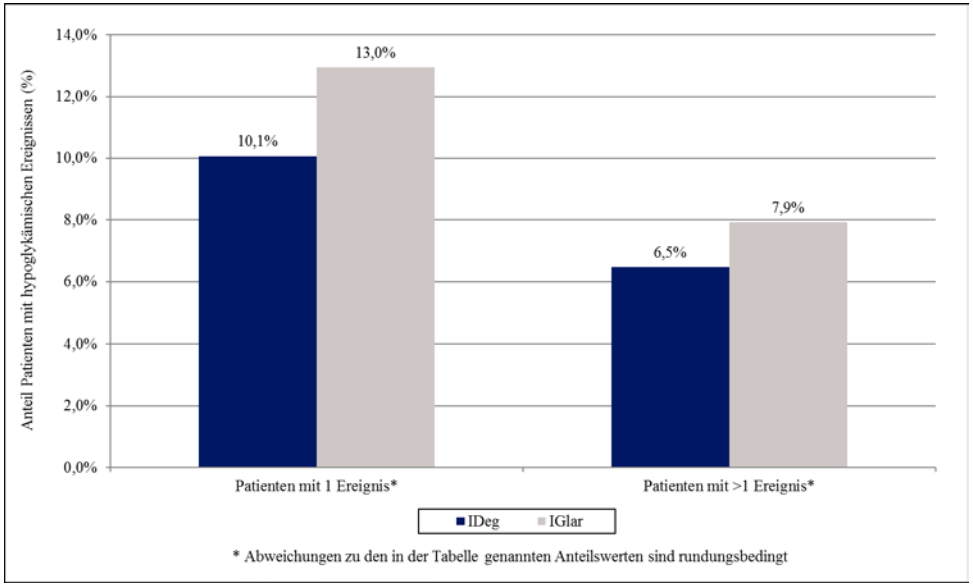


Abbildung 68: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-195: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	38	68,58	139	62	68,19	0,61 [0,32;1,16]	0,1326

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-196: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	139	0	0,0	139	3	1,4
Woche 2- < 4	139	1	0,7	138	0	0,0
Woche 4- < 6	138	3	1,4	138	1	0,7
Woche 6- < 8	137	3	1,5	138	4	2,9
Woche 8- < 10	136	5	2,2	135	5	2,2
Woche 10- < 12	133	6	2,3	134	10	5,2
Woche 12- < 14	131	1	0,8	132	11	8,3
Woche 14- < 16	131	1	0,8	131	3	1,5
Woche 16- < 18	129	4	1,6	129	4	3,1
Woche 18- < 20	129	0	0,0	128	4	3,1
Woche 20- < 22	128	2	1,6	124	1	0,8
Woche 22- < 24	128	3	1,6	124	7	4,0
Woche 24- < 26	127	3	2,4	123	4	1,6
Woche ≥ 26	92	6	4,3	105	5	3,8

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

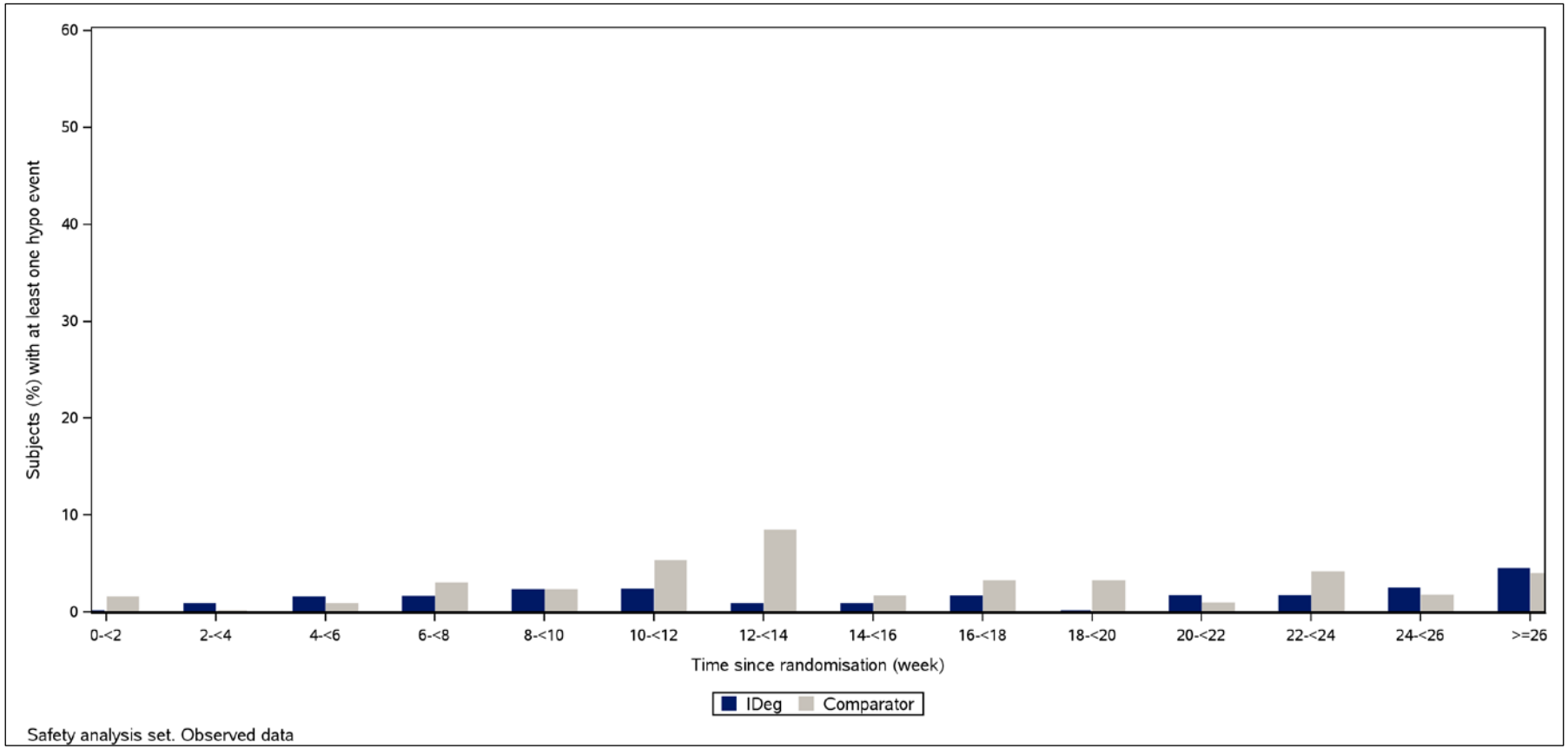


Abbildung 69: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-197: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	28 (16,9)	159	31 (19,5)	0,87 [0,54;1,37]	0,84 [0,48;1,47]	-0,03 [-0,11;0,06]	0,5671#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

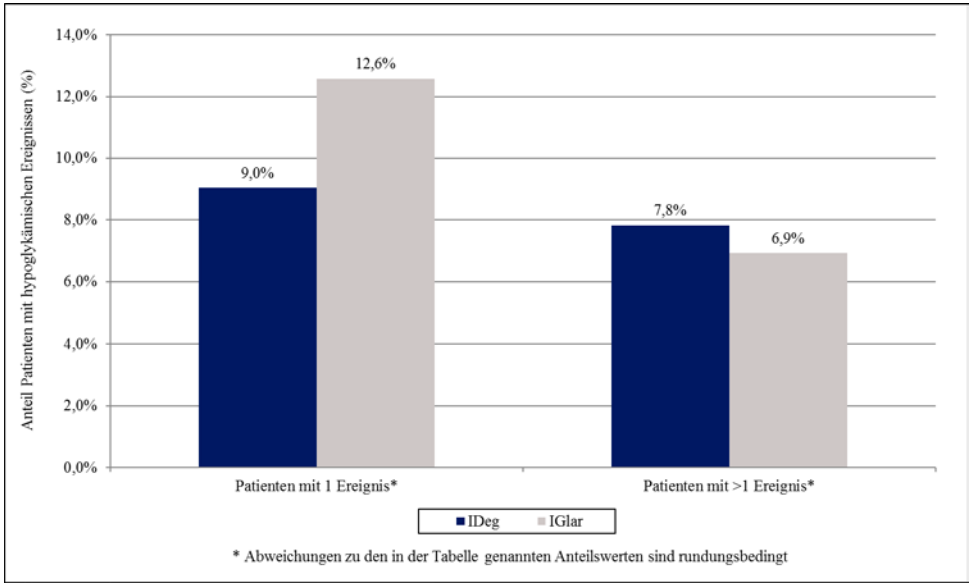


Abbildung 70: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-198: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	52	80,79	159	64	77,85	0,77 [0,41;1,43]	0,4088

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-199: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	166	3	1,2	159	3	1,3
Woche 2- < 4	166	3	1,8	157	0	0,0
Woche 4- < 6	165	3	1,2	157	1	0,6
Woche 6- < 8	163	4	1,8	157	4	2,5
Woche 8- < 10	162	6	2,5	154	5	1,9
Woche 10- < 12	159	7	2,5	153	10	4,6
Woche 12- < 14	154	2	1,3	151	12	7,9
Woche 14- < 16	153	1	0,7	149	3	1,3
Woche 16- < 18	150	4	1,3	147	5	3,4
Woche 18- < 20	150	0	0,0	146	4	2,7
Woche 20- < 22	149	3	2,0	142	1	0,7
Woche 22- < 24	149	5	2,0	142	7	3,5
Woche 24- < 26	148	3	2,0	141	4	1,4
Woche ≥ 26	107	8	4,7	121	5	3,3

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

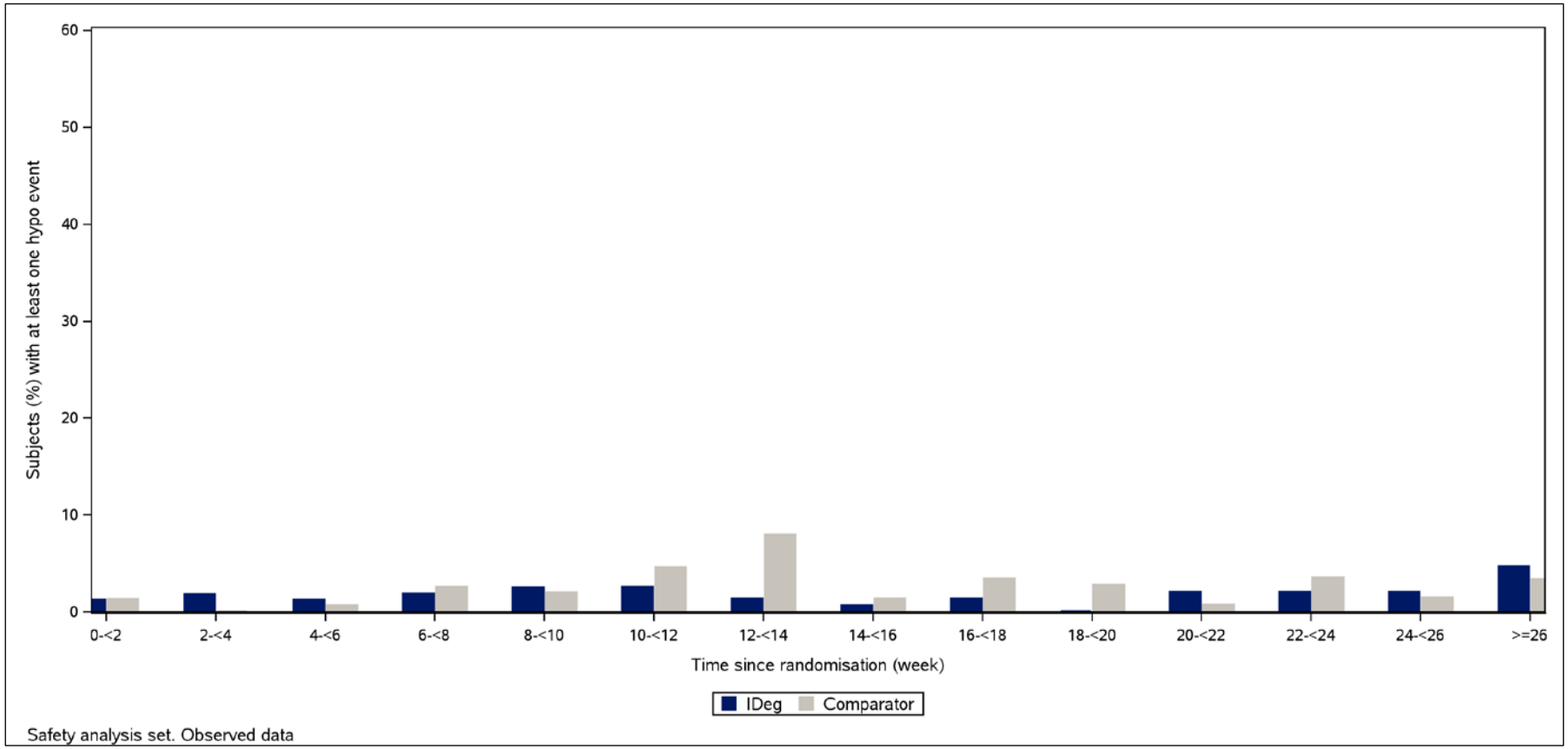


Abbildung 71: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3579

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (RR: 0,89 [0,70;1,13]; p = 0,3823). Dabei hatten 33,7 % der Patienten unter Insulin degludec und 37,7 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio: 0,76 [0,53;1,09]; p = 0,1374).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (RR: 0,97 [0,80; 1,18]; p = 0,7814). Dabei hatten 45,7 % der Patienten unter Insulin degludec und 47,0 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio: 0,81 [0,59;1,12]; p = 0,2075).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

NN1250-3587

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (RR: 0,92 [0,70;1,22]; p = 0,6165). Dabei hatten 26,5 % der Patienten unter Insulin degludec und 28,8 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio: 0,78 [0,55;1,12]; p = 0,1755).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

NN1250-3672

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (RR: 0,79 [0,48;1,30]; p = 0,4421). Dabei hatten 16,5 % der Patienten unter Insulin degludec und 20,9 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio: 0,61 [0,32;1,16]; p = 0,1326).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

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.

4.3.1.3.1.6.3.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“

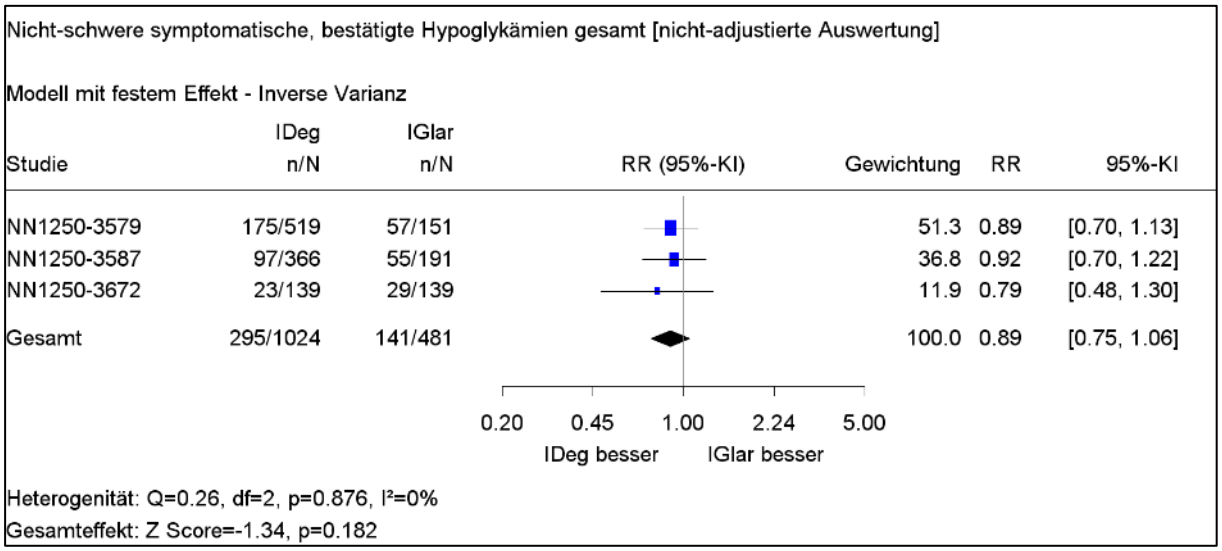


Abbildung 72: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (nicht-adjustierte Auswertung)

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,876) in der nicht-adjustierten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (RR: 0,89 [0,75;1,06]; p = 0,182).

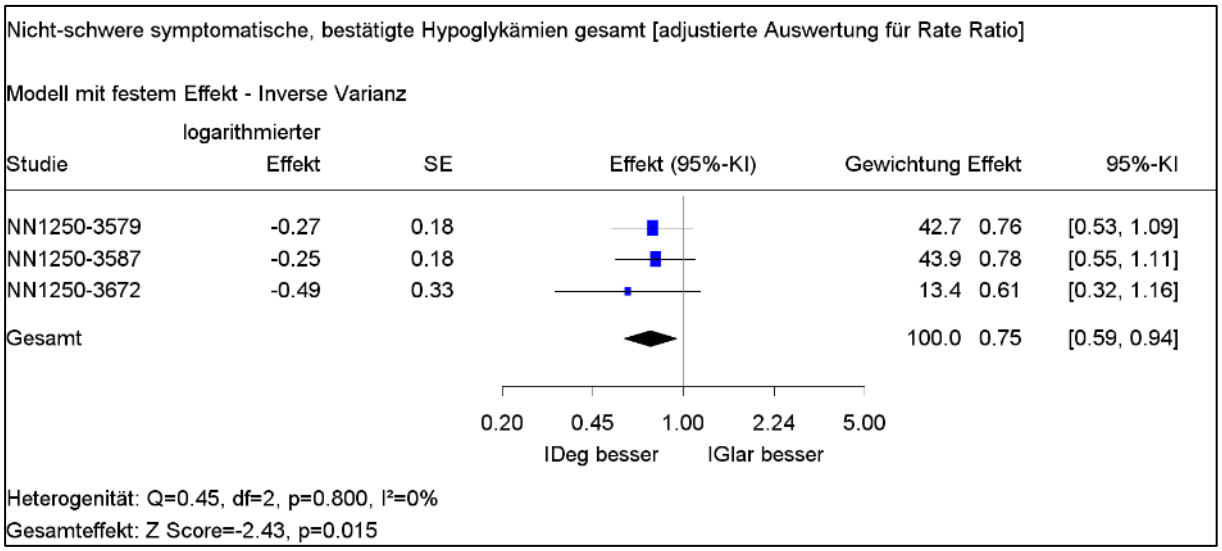


Abbildung 73: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten in der Meta-Analyse bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,800) unter Insulin degludec statistisch signifikant weniger „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,75 [0,59;0,94]; p = 0,015). Die Ereignisrate für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ konnte unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin um 25 % reduziert werden (adjustiert).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec: Bei einer vergleichbar stark ausgeprägten Reduktion des HbA_{1c}-Wertes (MWD in der Meta-Analyse: 0,07 [-0,02;0,17]; p = 0,117) zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin.

4.3.1.3.1.6.4 Schwere Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-200: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurden (bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (SUE)“). • Grundlage für die Auswertungen waren alle Hypoglykämien, die auf dem Hypoglykämie-Prüfbogen erfasst und zudem als schwerwiegend unerwünschtes Ereigniss dokumentiert wurden. • Treatment emergent: Hypoglykämisches Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als sieben Tage nach dem letzten Tag der randomisierten Behandlung • Aufgrund der niedrigen Ereignisraten wurde auf eine getrennte Darstellung nach Tages-/Nachtzeit verzichtet. Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-201: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-202: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	1 (0,2)	151	1 (0,7)	0,29 [0,02;4,62]	0,29 [0,02;4,66]	-0,00 [-0,02;0,01]	0,4002#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

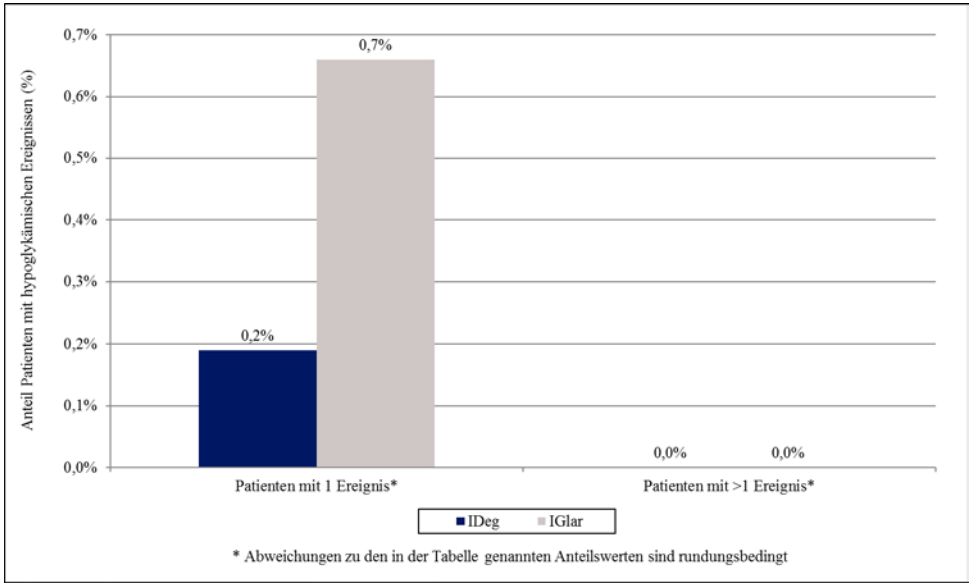


Abbildung 74: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-203: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	1	470,57	151	1	135,62	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-204: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Schwere Hypoglykämien (SUE)	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	518	0	0,0	151	0	0,0
Woche 2- < 4	511	0	0,0	149	0	0,0
Woche 4- < 6	503	0	0,0	148	0	0,0
Woche 6- < 8	493	0	0,0	146	0	0,0
Woche 8- < 10	491	0	0,0	145	0	0,0
Woche 10- < 12	483	0	0,0	142	0	0,0
Woche 12- < 14	478	0	0,0	140	0	0,0
Woche 14- < 16	475	0	0,0	138	0	0,0
Woche 16- < 18	474	0	0,0	138	0	0,0
Woche 18- < 20	467	0	0,0	137	0	0,0
Woche 20- < 22	465	0	0,0	135	1	0,7

Schwere Hypoglykämien (SUE)	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 22- < 24	461	0	0,0	134	0	0,0
Woche 24- < 26	460	1	0,2	134	0	0,0
Woche 26- < 28	457	0	0,0	131	0	0,0
Woche 28- < 30	454	0	0,0	130	0	0,0
Woche 30- < 32	452	0	0,0	129	0	0,0
Woche 32- < 34	451	0	0,0	126	0	0,0
Woche 34- < 36	449	0	0,0	126	0	0,0
Woche 36- < 38	446	0	0,0	126	0	0,0
Woche 38- < 40	445	0	0,0	126	0	0,0
Woche 40- < 42	441	0	0,0	126	0	0,0
Woche 42- < 44	438	0	0,0	125	0	0,0
Woche 44- < 46	436	0	0,0	124	0	0,0
Woche 46- < 48	434	0	0,0	123	0	0,0
Woche 48- < 50	431	0	0,0	123	0	0,0
Woche 50- < 52	428	0	0,0	122	0	0,0
Woche ≥ 52	329	0	0,0	93	0	0,0

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

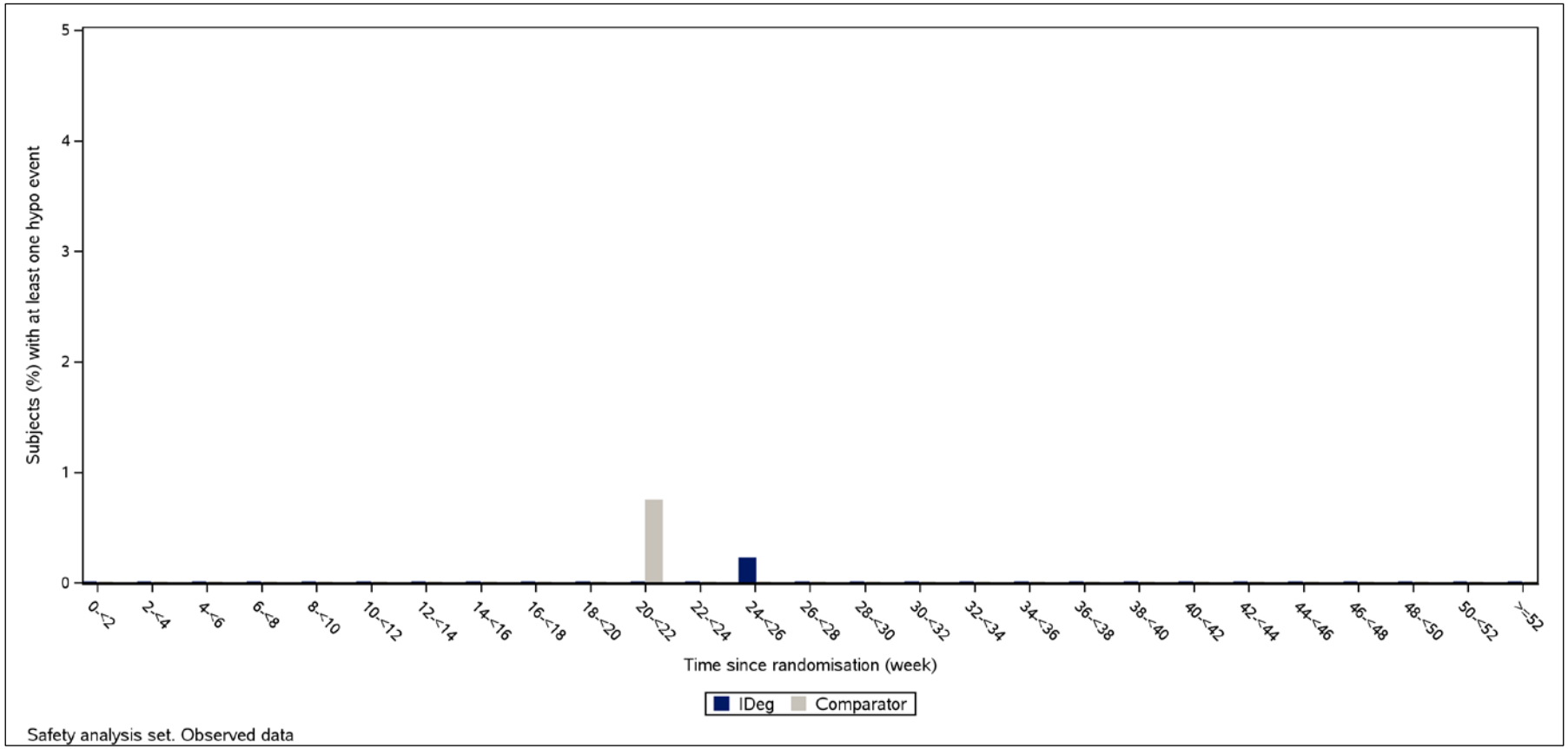


Abbildung 75: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-205: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	1 (0,2)	169	1 (0,6)	0,30 [0,02;4,80]	0,30 [0,02;4,83]	-0,00 [-0,02;0,01]	0,4102#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

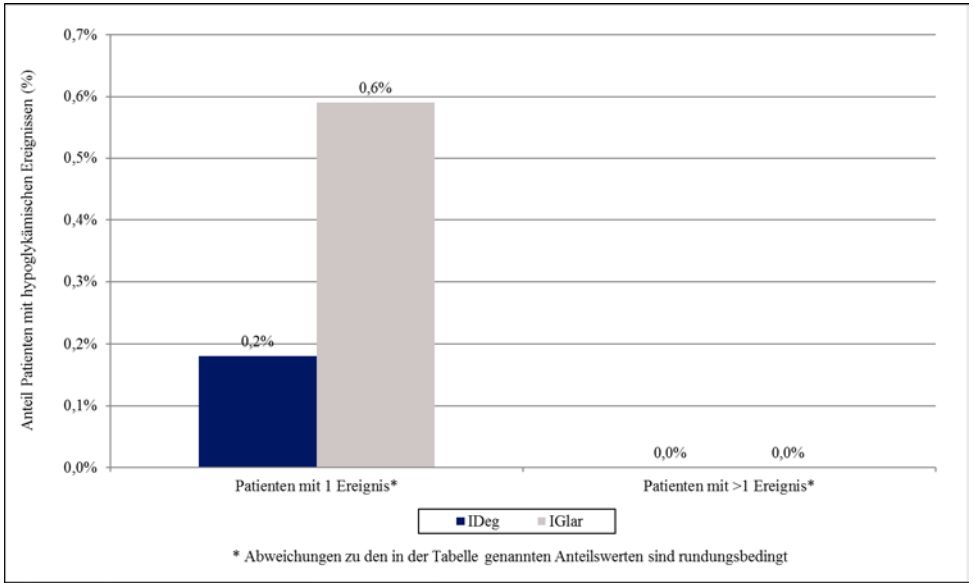


Abbildung 76: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-206: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	1	495,34	169	1	143,65	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-207: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Schwere Hypoglykämien (SUE)	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	557	0	0,0	169	0	0,0
Woche 2- < 4	550	0	0,0	167	0	0,0
Woche 4- < 6	542	0	0,0	163	0	0,0
Woche 6- < 8	530	0	0,0	160	0	0,0
Woche 8- < 10	526	0	0,0	159	0	0,0
Woche 10- < 12	517	0	0,0	155	0	0,0
Woche 12- < 14	511	0	0,0	151	0	0,0
Woche 14- < 16	505	0	0,0	147	0	0,0
Woche 16- < 18	503	0	0,0	146	0	0,0
Woche 18- < 20	492	0	0,0	143	0	0,0
Woche 20- < 22	489	0	0,0	141	1	0,7

Schwere Hypoglykämien (SUE)	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 22- < 24	482	0	0,0	140	0	0,0
Woche 24- < 26	481	1	0,2	140	0	0,0
Woche 26- < 28	476	0	0,0	136	0	0,0
Woche 28- < 30	473	0	0,0	135	0	0,0
Woche 30- < 32	471	0	0,0	134	0	0,0
Woche 32- < 34	470	0	0,0	131	0	0,0
Woche 34- < 36	467	0	0,0	131	0	0,0
Woche 36- < 38	464	0	0,0	131	0	0,0
Woche 38- < 40	463	0	0,0	131	0	0,0
Woche 40- < 42	459	0	0,0	131	0	0,0
Woche 42- < 44	456	0	0,0	130	0	0,0
Woche 44- < 46	453	0	0,0	129	0	0,0
Woche 46- < 48	451	0	0,0	128	0	0,0
Woche 48- < 50	448	0	0,0	128	0	0,0
Woche 50- < 52	445	0	0,0	127	0	0,0
Woche ≥ 52	342	0	0,0	97	0	0,0

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

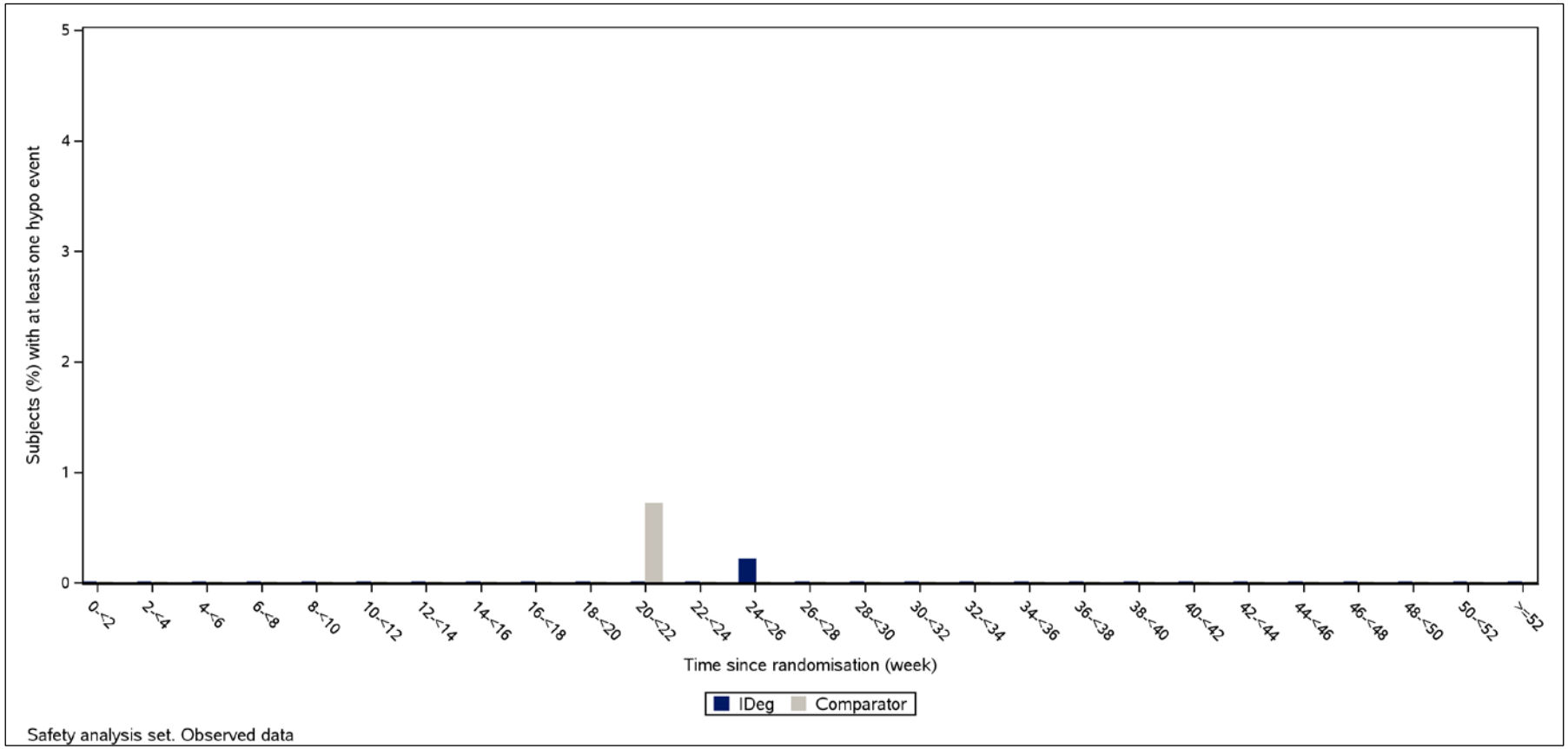


Abbildung 77: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-208: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	3 (0,6)	151	1 (0,7)	0,87 [0,09;8,33]	0,87 [0,09;8,45]	-0,00 [-0,02;0,01]	1,0000#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

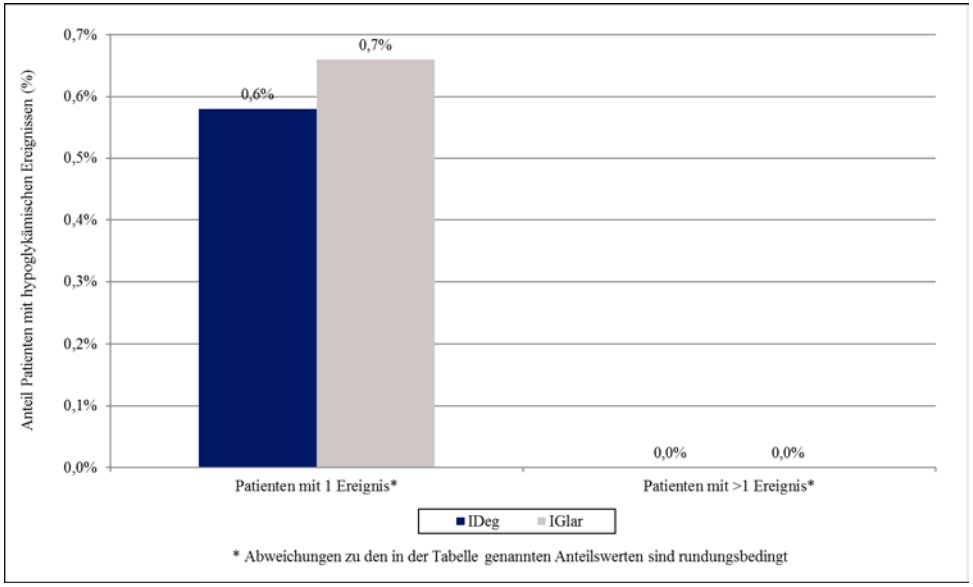


Abbildung 78: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-209: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	3	852,40	151	1	237,64	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-210: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Schwere Hypoglykämien (SUE)	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	518	0	0,0	151	0	0,0
Woche 2- < 4	511	0	0,0	149	0	0,0
Woche 4- < 6	503	0	0,0	148	0	0,0
Woche 6- < 8	493	0	0,0	146	0	0,0
Woche 8- < 10	491	0	0,0	145	0	0,0
Woche 10- < 12	483	0	0,0	142	0	0,0
Woche 12- < 14	478	0	0,0	140	0	0,0
Woche 14- < 16	475	0	0,0	138	0	0,0
Woche 16- < 18	474	0	0,0	138	0	0,0
Woche 18- < 20	467	0	0,0	137	0	0,0
Woche 20- < 22	465	0	0,0	135	1	0,7

Schwere Hypoglykämien (SUE)	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 22- < 24	461	0	0,0	134	0	0,0
Woche 24- < 26	460	1	0,2	134	0	0,0
Woche 26- < 28	457	0	0,0	131	0	0,0
Woche 28- < 30	454	0	0,0	130	0	0,0
Woche 30- < 32	452	0	0,0	129	0	0,0
Woche 32- < 34	451	0	0,0	126	0	0,0
Woche 34- < 36	449	0	0,0	126	0	0,0
Woche 36- < 38	446	0	0,0	126	0	0,0
Woche 38- < 40	445	0	0,0	126	0	0,0
Woche 40- < 42	441	0	0,0	126	0	0,0
Woche 42- < 44	438	0	0,0	125	0	0,0
Woche 44- < 46	436	0	0,0	124	0	0,0
Woche 46- < 48	434	0	0,0	123	0	0,0
Woche 48- < 50	431	0	0,0	123	0	0,0
Woche 50- < 52	428	0	0,0	122	0	0,0
Woche 52- < 54	413	0	0,0	117	0	0,0
Woche 54- < 56	385	0	0,0	105	0	0,0
Woche 56- < 58	385	0	0,0	105	0	0,0
Woche 58- < 60	385	0	0,0	104	0	0,0
Woche 60- < 62	385	0	0,0	104	0	0,0
Woche 62- < 64	383	0	0,0	104	0	0,0
Woche 64- < 66	383	0	0,0	104	0	0,0
Woche 66- < 68	383	0	0,0	103	0	0,0

Schwere Hypoglykämien (SUE)	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 68- < 70	381	1	0,3	103	0	0,0
Woche 70- < 72	378	0	0,0	102	0	0,0
Woche 72- < 74	377	0	0,0	102	0	0,0
Woche 74- < 76	375	0	0,0	102	0	0,0
Woche 76- < 78	375	0	0,0	102	0	0,0
Woche 78- < 80	375	0	0,0	102	0	0,0
Woche 80- < 82	374	0	0,0	101	0	0,0
Woche 82- < 84	374	0	0,0	100	0	0,0
Woche 84- < 86	372	1	0,3	100	0	0,0
Woche 86- < 88	371	0	0,0	100	0	0,0
Woche 88- < 90	370	0	0,0	98	0	0,0
Woche 90- < 92	370	0	0,0	97	0	0,0
Woche 92- < 94	370	0	0,0	97	0	0,0
Woche 94- < 96	367	0	0,0	97	0	0,0
Woche 96- < 98	364	0	0,0	96	0	0,0
Woche 98- < 100	363	0	0,0	95	0	0,0
Woche 100- < 102	363	0	0,0	95	0	0,0
Woche 102- < 104	362	0	0,0	95	0	0,0
Woche ≥ 104	359	0	0,0	94	0	0,0

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

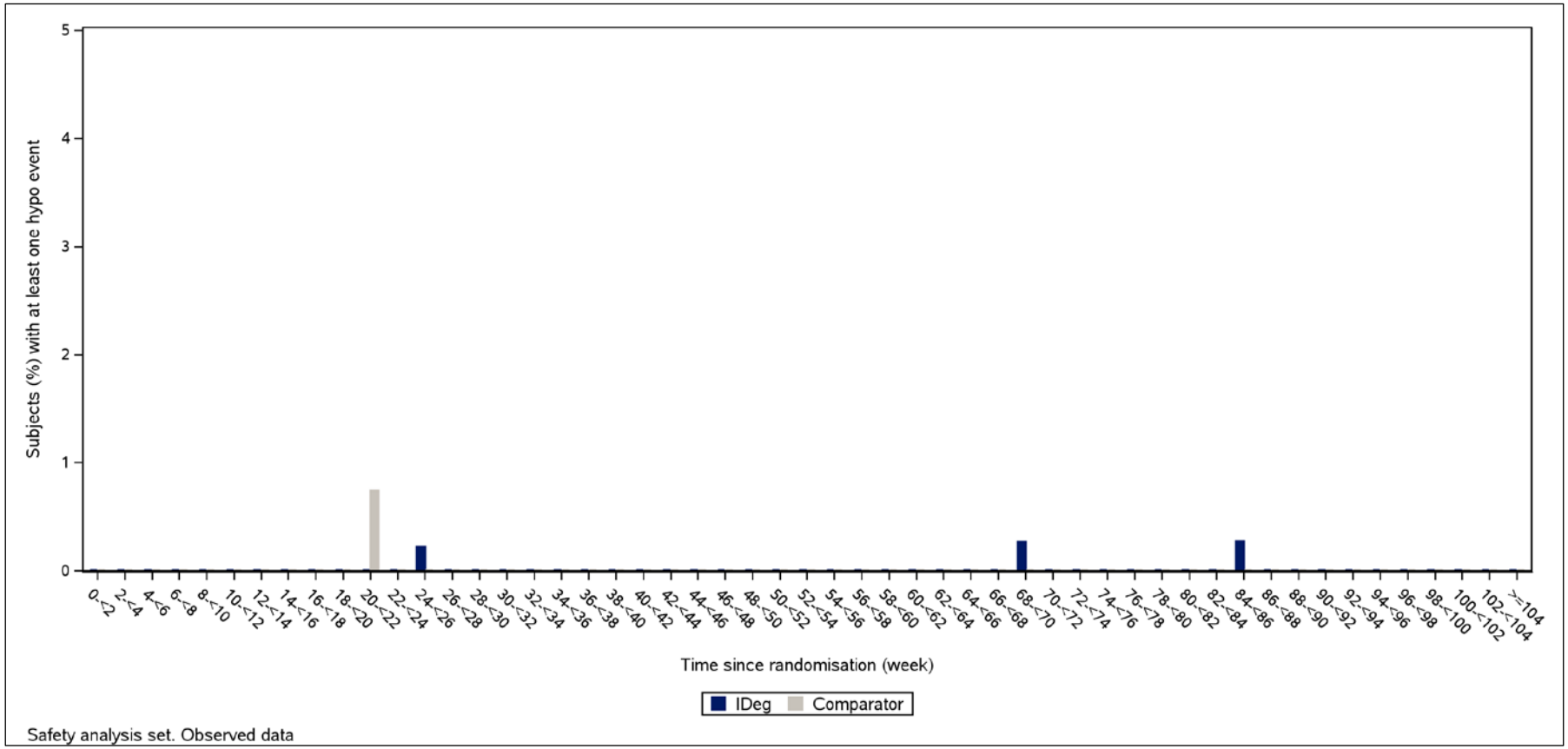


Abbildung 79: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-211: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	3 (0,5)	169	1 (0,6)	0,91 [0,09;8,65]	0,90 [0,09;8,76]	-0,00 [-0,01;0,01]	1,0000#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

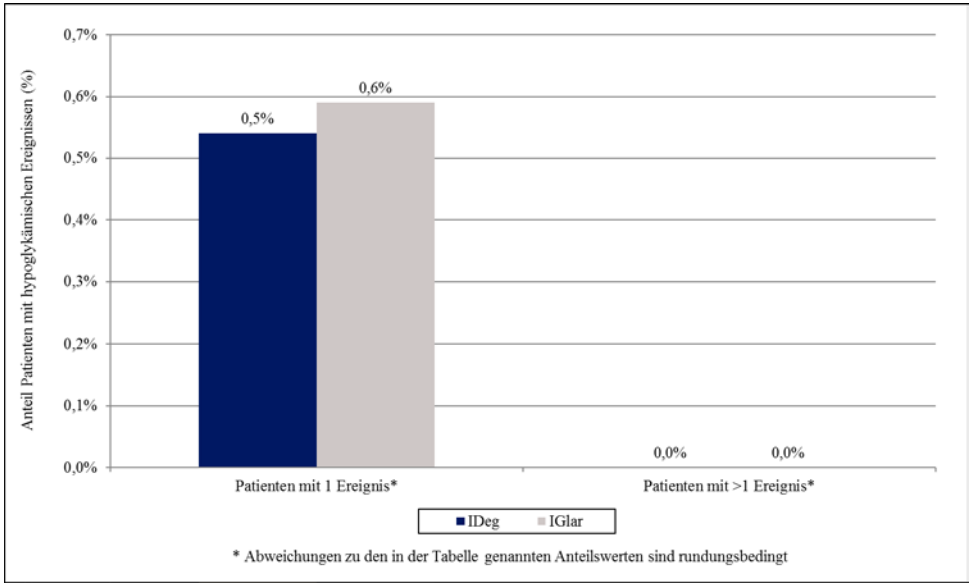


Abbildung 80: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-212: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	3	892,39	169	1	249,79	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-213: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Schwere Hypoglykämien (SUE)	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	557	0	0,0	169	0	0,0
Woche 2- < 4	550	0	0,0	167	0	0,0
Woche 4- < 6	542	0	0,0	163	0	0,0
Woche 6- < 8	530	0	0,0	160	0	0,0
Woche 8- < 10	526	0	0,0	159	0	0,0
Woche 10- < 12	517	0	0,0	155	0	0,0
Woche 12- < 14	511	0	0,0	151	0	0,0
Woche 14- < 16	505	0	0,0	147	0	0,0
Woche 16- < 18	503	0	0,0	146	0	0,0
Woche 18- < 20	492	0	0,0	143	0	0,0
Woche 20- < 22	489	0	0,0	141	1	0,7

Schwere Hypoglykämien (SUE)	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 22- < 24	482	0	0,0	140	0	0,0
Woche 24- < 26	481	1	0,2	140	0	0,0
Woche 26- < 28	476	0	0,0	136	0	0,0
Woche 28- < 30	473	0	0,0	135	0	0,0
Woche 30- < 32	471	0	0,0	134	0	0,0
Woche 32- < 34	470	0	0,0	131	0	0,0
Woche 34- < 36	467	0	0,0	131	0	0,0
Woche 36- < 38	464	0	0,0	131	0	0,0
Woche 38- < 40	463	0	0,0	131	0	0,0
Woche 40- < 42	459	0	0,0	131	0	0,0
Woche 42- < 44	456	0	0,0	130	0	0,0
Woche 44- < 46	453	0	0,0	129	0	0,0
Woche 46- < 48	451	0	0,0	128	0	0,0
Woche 48- < 50	448	0	0,0	128	0	0,0
Woche 50- < 52	445	0	0,0	127	0	0,0
Woche 52- < 54	430	0	0,0	122	0	0,0
Woche 54- < 56	400	0	0,0	109	0	0,0
Woche 56- < 58	400	0	0,0	109	0	0,0
Woche 58- < 60	400	0	0,0	108	0	0,0
Woche 60- < 62	400	0	0,0	108	0	0,0
Woche 62- < 64	398	0	0,0	108	0	0,0
Woche 64- < 66	398	0	0,0	108	0	0,0
Woche 66- < 68	398	0	0,0	107	0	0,0

Schwere Hypoglykämien (SUE)	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 68- < 70	396	1	0,3	107	0	0,0
Woche 70- < 72	393	0	0,0	106	0	0,0
Woche 72- < 74	392	0	0,0	106	0	0,0
Woche 74- < 76	390	0	0,0	106	0	0,0
Woche 76- < 78	390	0	0,0	106	0	0,0
Woche 78- < 80	390	0	0,0	106	0	0,0
Woche 80- < 82	389	0	0,0	105	0	0,0
Woche 82- < 84	389	0	0,0	104	0	0,0
Woche 84- < 86	387	1	0,3	104	0	0,0
Woche 86- < 88	386	0	0,0	104	0	0,0
Woche 88- < 90	385	0	0,0	102	0	0,0
Woche 90- < 92	385	0	0,0	101	0	0,0
Woche 92- < 94	385	0	0,0	101	0	0,0
Woche 94- < 96	382	0	0,0	101	0	0,0
Woche 96- < 98	379	0	0,0	100	0	0,0
Woche 98- < 100	378	0	0,0	99	0	0,0
Woche 100- < 102	378	0	0,0	99	0	0,0
Woche 102- < 104	376	0	0,0	99	0	0,0
Woche ≥ 104	373	0	0,0	98	0	0,0

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

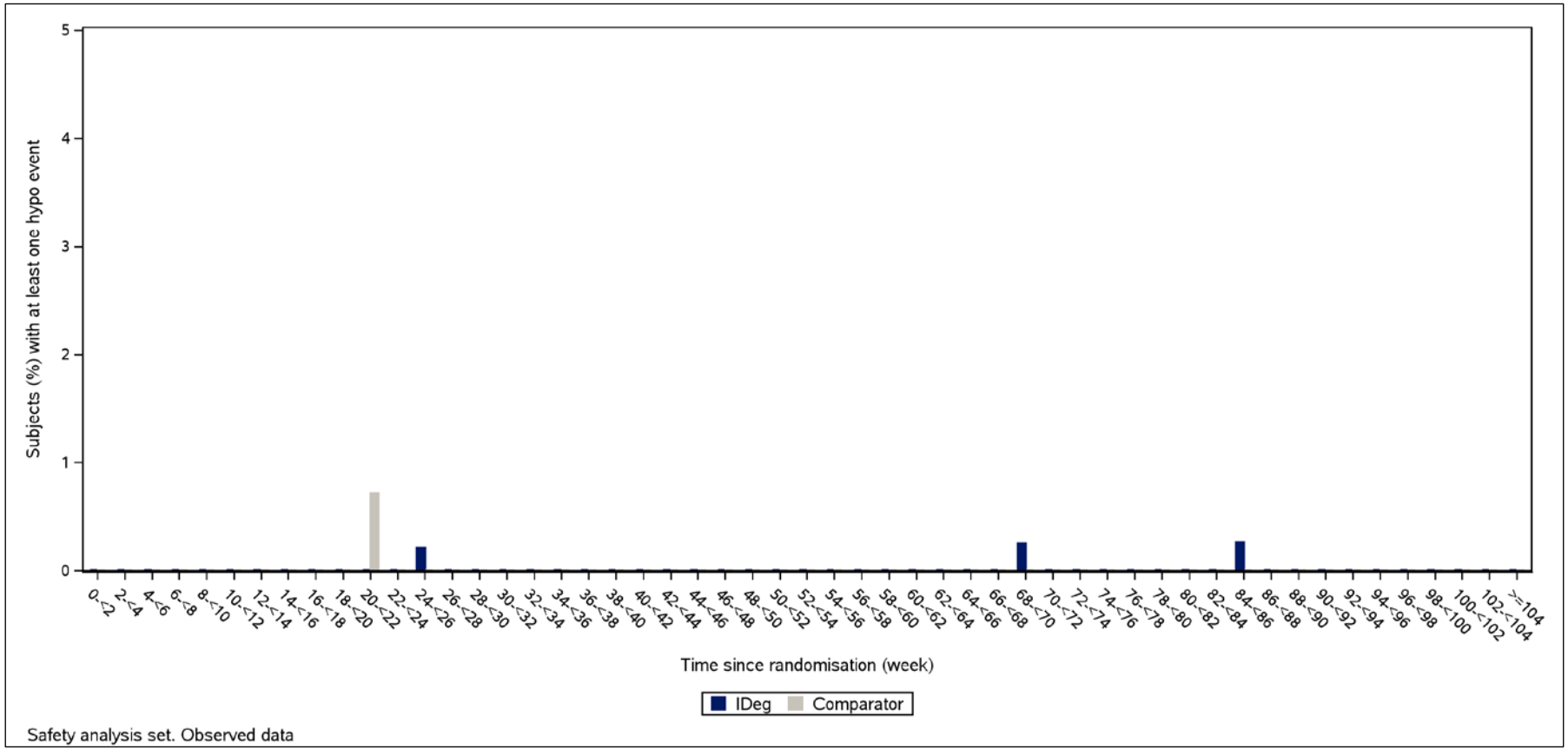


Abbildung 81: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3587

Tabelle 4-214: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	2 (0,5)	191	2 (1,0)	0,52 [0,07;3,68]	0,52 [0,07;3,72]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,6098#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

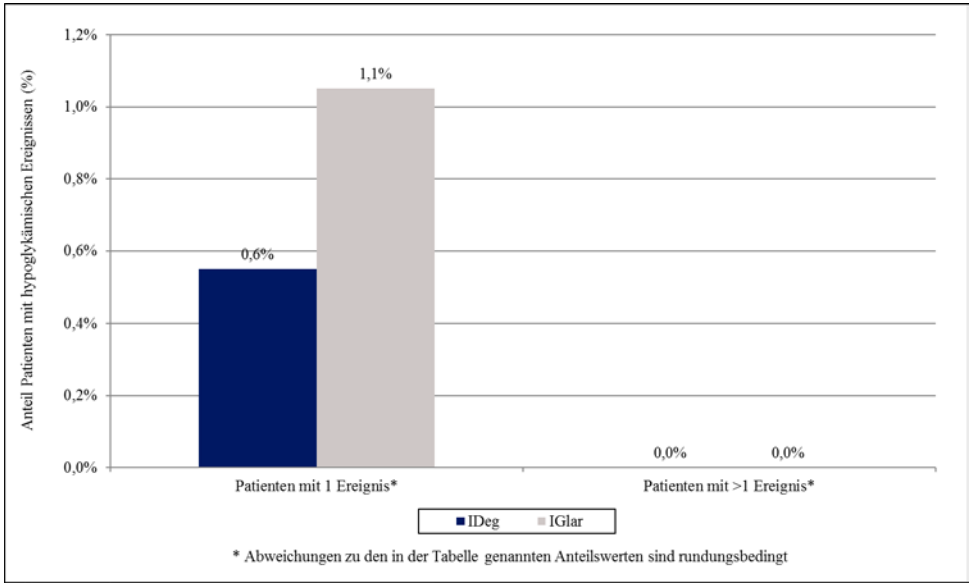


Abbildung 82: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-215: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**	
N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	2	184,63	191	2	95,44	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-216: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Schwere Hypoglykämien (SUE)	**IDeg**			**IGlar**		
Woche	**N**	**E**	**%**	**N**	**E**	**%**
Woche 0- < 2	364	0	0,0	191	0	0,0
Woche 2- < 4	359	0	0,0	189	0	0,0
Woche 4- < 6	359	0	0,0	188	0	0,0
Woche 6- < 8	357	0	0,0	187	1	0,5
Woche 8- < 10	357	0	0,0	186	0	0,0
Woche 10- < 12	357	0	0,0	185	0	0,0
Woche 12- < 14	357	0	0,0	185	0	0,0
Woche 14- < 16	357	0	0,0	184	0	0,0
Woche 16- < 18	357	1	0,3	184	0	0,0
Woche 18- < 20	353	0	0,0	182	0	0,0
Woche 20- < 22	352	1	0,3	181	0	0,0
Woche 22- < 24	351	0	0,0	180	0	0,0
Woche 24- < 26	350	0	0,0	177	1	0,6
Woche ≥ 26	268	0	0,0	131	0	0,0

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Die post-hoc Auswertungen für diesen Zeitverlauf wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

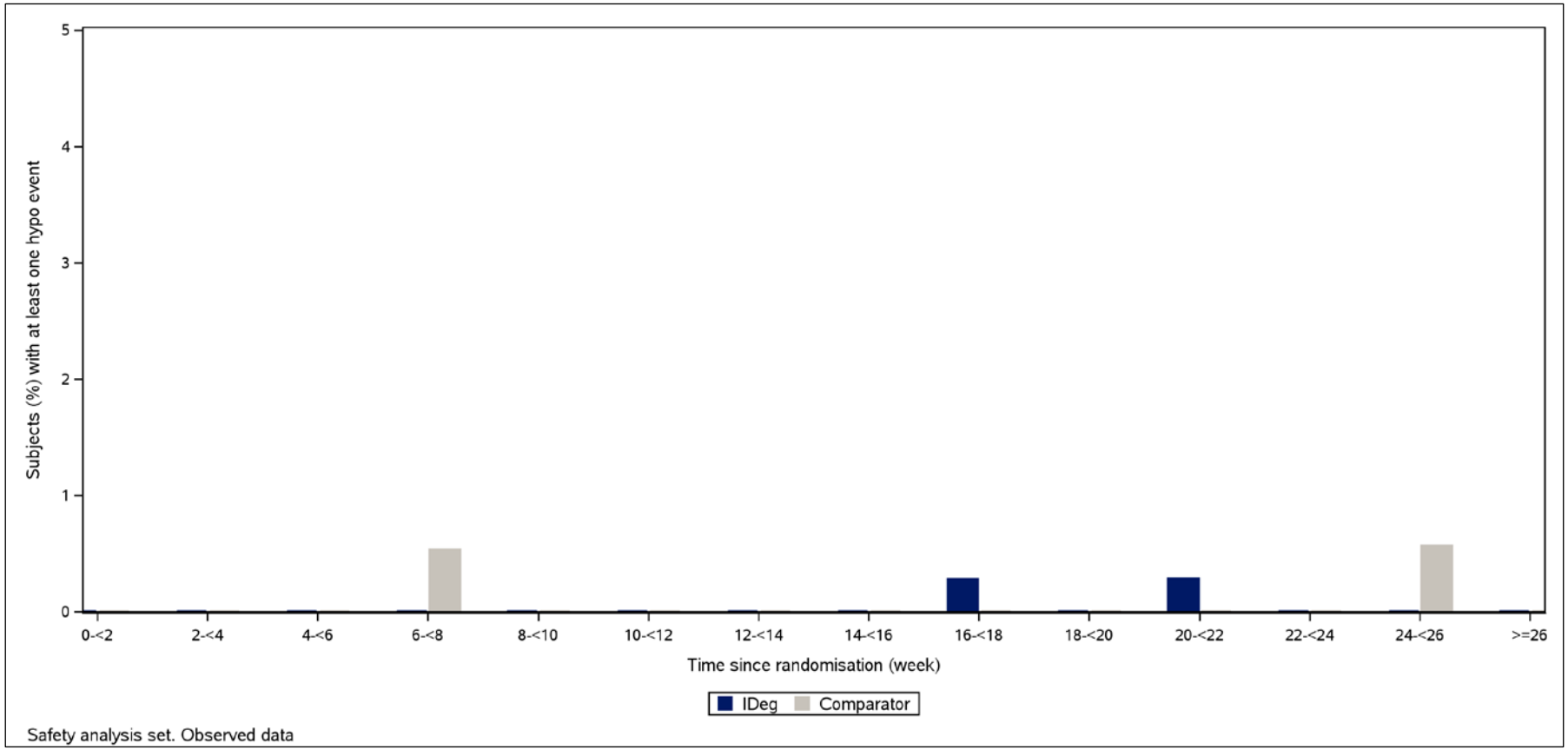


Abbildung 83: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3672

Tabelle 4-217: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	0 (0,0)	139	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-218: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	0 (0,0)	159	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Da keine schweren Hypoglykämien (SUE) in den oben dargestellten Populationen der Studie NN1250-3672 aufgetreten sind, wird auf die Darstellung des zeitlichen Verlaufs verzichtet.

NN1250-3579

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ (RR: 0,29 [0,02;4,62]; p = 0,4002). Dabei hatten 0,2 % der Patienten unter Insulin degludec und 0,7 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio nicht berechenbar; p-Wert nicht berechenbar).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ (RR: 0,87 [0,09;8,33]; p = 1,0000). Dabei hatten 0,6 % der Patienten unter Insulin degludec und 0,7 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio nicht berechenbar; p-Wert nicht berechenbar).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

NN1250-3587

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ (RR: 0,52 [0,07;3,68]; p = 0,6098). Dabei hatten 0,5 % der Patienten unter Insulin degludec und 1,0 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio nicht berechenbar; p-Wert nicht berechenbar).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs zeigten sich sowohl für den Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

NN1250-3672

In der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation traten weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin schwere Hypoglykämien (SUE) auf.

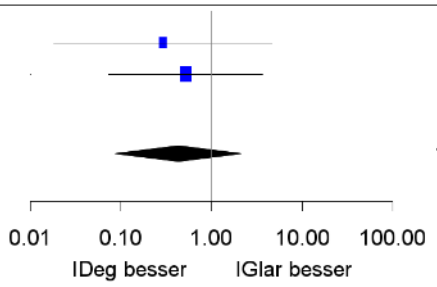
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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

4.3.1.3.1.6.4.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwere Hypoglykämien (SUE)“

Schwere Hypoglykämien [SUE] [nicht-adjustierte Auswertung]

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

Studie	IDeg n/N	IGlar n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
NN1250-3579	1/519	1/151		33.3	0.29	[0.02, 4.62]
NN1250-3587	2/366	2/191		66.7	0.52	[0.07, 3.68]
NN1250-3672	0/139	0/139		—	—	—
Gesamt	3/1024	3/481		100.0	0.43	[0.09, 2.12]



Heterogenität: Q=0.11, df=1, p=0.735, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.04, p=0.299

Abbildung 84: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwere Hypoglykämien (SUE)“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,735) in der nicht-adjustierten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (RR: 0,43 [0,09;2,12]; p = 0,299).

Da die Effektschätzer für den Endpunkt „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ in den adjustierten Analysen der jeweiligen Studie nicht berechenbar waren, wurden diesbezüglich keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-219: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Definition: Jedes ungünstige bzw. unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich z.B. eines unregelmäßigen Laborbefundes), jedes Symptom oder jede Krankheit, die zeitgleich mit der Anwendung eines Arzneimittels auftraten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und dem Auftreten des Zeichens/Symptoms/Krankheit angenommen wurde. Dies schloss Ereignisse ab der ersten studienbezogenen Maßnahme ein, sobald der Patient die schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet hat. • Folgende Ereignisse wurden <u>nicht</u> als unerwünschtes Ereignis dokumentiert: o Bereits vor der Studie geplante Maßnahme, es sei denn, die Erkrankung, für die diese Maßnahme vorgesehen war, hat sich ab der ersten studienbezogenen Maßnahme, sobald der Patient die schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet hat, verschlechtert. o Bereits vor Studienbeginn vorhandene Erkrankungen, die im Laufe des Screenings festgestellt wurden. Sie wurden als Anamnese/Begleiterkrankungen des Patienten dokumentiert. o Hypoglykämien, die kein SUE oder AESI waren, wurden nicht als unerwünschtes Ereignis erfasst. • Dokumentation: Alle unerwünschten Ereignisse (sowohl vom Prüfarzt beobachtete als auch spontan seitens des Patienten gemeldete unerwünschte Ereignisse) wurden vom Prüfarzt dokumentiert und ausgewertet. Die Patienten wurden bei jedem Kontakt mit dem Studienzentrum (Visite oder telefonisch) zu unerwünschten Ereignissen befragt. • Ergänzende Darstellung unerwünschter Ereignisse nach MedDRA System Organ Class / Preferred Term sowie nach Schweregrad (siehe Anhang 4-H) kodiert nach MedDRA Version 19.0.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-220: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-221: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	392 (75,5)	151	110 (72,8)	1,04 [0,93;1,16]	1,15 [0,76;1,73]	0,03 [-0,05;0,11]	0,5228[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-222: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	413 (73,8)	169	118 (69,8)	1,06 [0,95;1,18]	1,21 [0,83;1,77]	0,04 [-0,04;0,12]	0,3247[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-223: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	421 (81,1)	151	121 (80,1)	1,01 [0,93;1,11]	1,07 [0,67;1,68]	0,01 [-0,06;0,08]	0,8142[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-224: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	442 (78,9)	169	129 (76,3)	1,03 [0,94;1,14]	1,16 [0,77;1,75]	0,03 [-0,05;0,10]	0,5228[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-225: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	204 (55,7)	191	113 (59,2)	0,94 [0,81;1,09]	0,87 [0,61;1,24]	-0,03 [-0,12;0,05]	0,4713#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-226: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	86 (61,9)	139	95 (68,3)	0,91 [0,76;1,08]	0,75 [0,46;1,23]	-0,06 [-0,18;0,05]	0,3141#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-227: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	104 (62,7)	159	105 (66,0)	0,95 [0,81;1,12]	0,86 [0,55;1,36]	-0,03 [-0,14;0,07]	0,5633[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 1,04 [0,93;1,16]; p = 0,5228).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 1,01 [0,93;1,11]; p = 0,8142).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,94 [0,81;1,09]; p = 0,4713).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,91 [0,76;1,08]; p = 0,3141).

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.

4.3.1.3.1.7.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

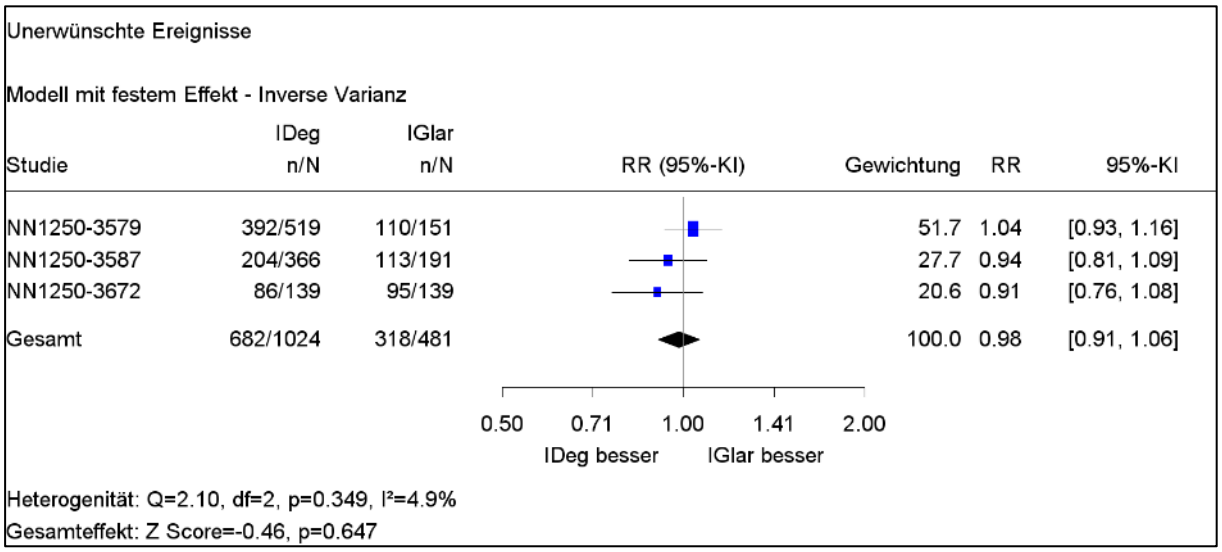


Abbildung 85: Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,349) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,98 [0,91;1,06]; p = 0,647).

4.3.1.3.1.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-228: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Definition: Jedes Ereignis, auf das einer der folgenden Punkte zutraf, wurde als SUE definiert: o Tod o lebensbedrohliche Situation o Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung o bleibende oder schwerwiegende Behinderung/Invalidität o kongenitale Anomalie/Geburtsfehler o bedeutsames medizinisches Ereignis, das weder den Tod oder eine Hospitalisierung zur Folge hatte noch lebensbedrohlich war, aber (nach angemessener Einschätzung des behandelnden Arztes) den Patienten gefährden konnte und eine Behandlung erforderlich machte, um eines der oben erwähnten Ereignisse zu verhindern. • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219. • Sensitivitätsanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien) (Details siehe Abschnitt 4.2.5.4) • Ergänzende Darstellung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach MedDRA System Organ Class / Preferred Term sowie nach Schweregrad (siehe Anhang 4-I) kodiert nach MedDRA Version 19.0.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-229: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-230: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	40 (7,7)	151	18 (11,9)	0,65 [0,38;1,09]	0,62 [0,34;1,11]	-0,04 [-0,10;0,01]	0,1373[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-231: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	40 (7,1)	169	18 (10,7)	0,67 [0,40;1,14]	0,65 [0,36;1,16]	-0,04 [-0,09;0,02]	0,1459[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-232: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	80 (15,4)	151	25 (16,6)	0,93 [0,62;1,40]	0,92 [0,56;1,50]	-0,01 [-0,08;0,06]	0,7049[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-233: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	80 (14,3)	169	25 (14,8)	0,97 [0,64;1,46]	0,96 [0,59;1,56]	-0,01 [-0,07;0,06]	0,9006[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-234: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	10 (2,7)	191	9 (4,7)	0,58 [0,24;1,40]	0,57 [0,23;1,42]	-0,02 [-0,05;0,01]	0,2277[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-235: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	10 (7,2)	139	8 (5,8)	1,25 [0,51;3,07]	1,27 [0,49;3,32]	0,01 [-0,04;0,07]	0,8082[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-236: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	11 (6,6)	159	8 (5,0)	1,32 [0,54;3,19]	1,34 [0,52;3,42]	0,02 [-0,03;0,07]	0,6390[#]

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
#: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Sensitivitätsanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)

NN1250-3579

Tabelle 4-237: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	39 (7,5)	151	17 (11,3)	0,67 [0,39;1,15]	0,64 [0,35;1,17]	-0,04 [-0,09;0,02]	0,1798[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-238: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	39 (7,0)	169	17 (10,1)	0,69 [0,40;1,19]	0,67 [0,37;1,22]	-0,03 [-0,08;0,02]	0,1894[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-239: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	78 (15,0)	151	24 (15,9)	0,95 [0,62;1,44]	0,94 [0,57;1,54]	-0,01 [-0,07;0,06]	0,7975#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-240: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	78 (13,9)	169	24 (14,2)	0,98 [0,64;1,50]	0,98 [0,60;1,60]	-0,00 [-0,06;0,06]	0,9000#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-241: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	8 (2,2)	191	8 (4,2)	0,52 [0,20;1,37]	0,51 [0,19;1,38]	-0,02 [-0,05;0,01]	0,1899[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-242: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	10 (7,2)	139	8 (5,8)	1,25 [0,51;3,07]	1,27 [0,49;3,32]	0,01 [-0,04;0,07]	0,8082[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-243: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	11 (6,6)	159	8 (5,0)	1,32 [0,54;3,19]	1,34 [0,52;3,42]	0,02 [-0,03;0,07]	0,6390[#]

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
#: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,65 [0,38;1,09]; p = 0,1373).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,93 [0,62;1,40]; p = 0,7049).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,58 [0,24;1,40]; p = 0,2277).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (RR: 1,25 [0,51;3,07]; p = 0,8082).

Sensitivitätsanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 0,67 [0,39;1,15]; p = 0,1798). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 0,95 [0,62;1,44]; p = 0,7975). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 0,52 [0,20;1,37]; p = 0,1899). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 1,25 [0,51;3,07]; p = 0,8082). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

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.

4.3.1.3.1.8.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

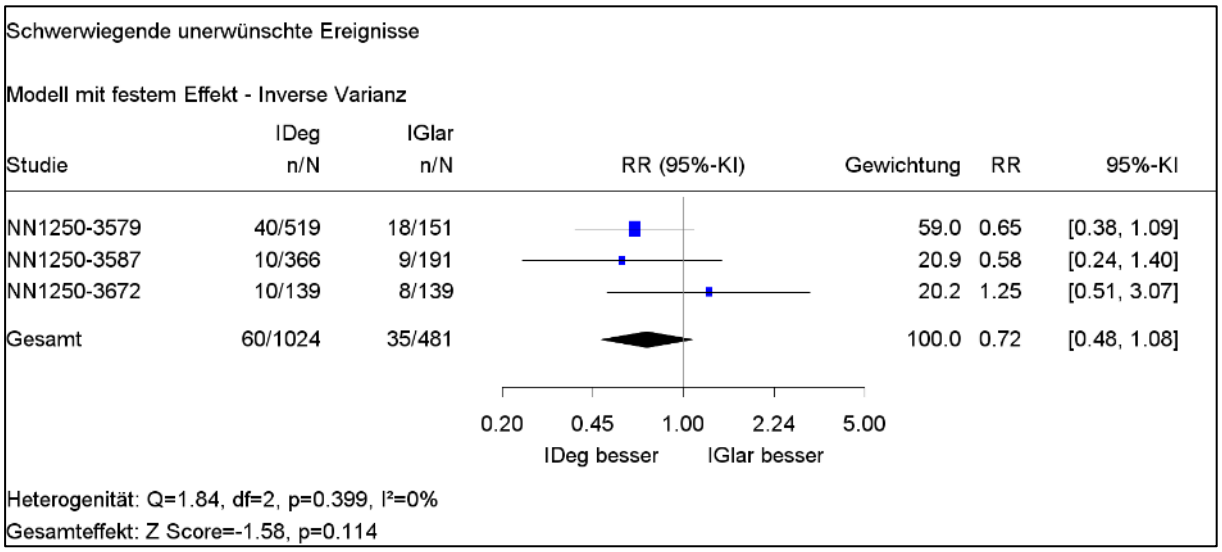


Abbildung 86: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,399) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,72 [0,48;1,08]; p = 0,114).

4.3.1.3.1.9 Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-244: Operationalisierung von „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Beendigung der Studienteilnahme aufgrund eines unerwünschten Ereignisses • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219. • Sensitivitätsanalyse: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien) (Details siehe Abschnitt 4.2.5.4)
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-245: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-246: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	14 (2,7)	151	2 (1,3)	2,04 [0,47;8,86]	2,07 [0,46;9,19]	0,01 [-0,01;0,04]	0,5442[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-247: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	14 (2,5)	169	2 (1,2)	2,11 [0,48;9,20]	2,14 [0,48;9,52]	0,01 [-0,01;0,03]	0,3856[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-248: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	21 (4,0)	151	4 (2,6)	1,53 [0,53;4,38]	1,55 [0,52;4,59]	0,01 [-0,02;0,04]	0,6253[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-249: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	21 (3,8)	169	4 (2,4)	1,58 [0,55;4,55]	1,61 [0,54;4,75]	0,01 [-0,01;0,04]	0,4768[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-250: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	2 (0,5)	191	2 (1,0)	0,52 [0,07;3,68]	0,52 [0,07;3,72]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,6098[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-251: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	2 (1,4)	139	2 (1,4)	1,00 [0,14;7,00]	1,00 [0,14;7,20]	0,00 [-0,03;0,03]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-252: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	3 (1,8)	159	2 (1,3)	1,44 [0,24;8,49]	1,44 [0,24;8,76]	0,01 [-0,02;0,03]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Sensitivitätsanalyse: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)

NN1250-3579

Tabelle 4-253: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	14 (2,7)	151	2 (1,3)	2,04 [0,47;8,86]	2,07 [0,46;9,19]	0,01 [-0,01;0,04]	0,5442#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-254: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	14 (2,5)	169	2 (1,2)	2,11 [0,48;9,20]	2,14 [0,48;9,52]	0,01 [-0,01;0,03]	0,3856#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-255: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	21 (4,0)	151	4 (2,6)	1,53 [0,53;4,38]	1,55 [0,52;4,59]	0,01 [-0,02;0,04]	0,6253[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-256: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	21 (3,8)	169	4 (2,4)	1,58 [0,55;4,55]	1,61 [0,54;4,75]	0,01 [-0,01;0,04]	0,4768[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-257: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	2 (0,5)	191	2 (1,0)	0,52 [0,07;3,68]	0,52 [0,07;3,72]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,6098[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-258: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	2 (1,4)	139	2 (1,4)	1,00 [0,14;7,00]	1,00 [0,14;7,20]	0,00 [-0,03;0,03]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-259: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	3 (1,8)	159	2 (1,3)	1,44 [0,24;8,49]	1,44 [0,24;8,76]	0,01 [-0,02;0,03]	1,0000[#]

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
#: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 2,04 [0,47;8,86]; p = 0,5442).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 1,53 [0,53;4,38]; p = 0,6253).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 0,52 [0,07;3,68]; p = 0,6098).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 1,00 [0,14;7,00]; p = 1,0000).

Sensitivitätsanalyse: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 2,04 [0,47;8,86]; p = 0,5442). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 1,53 [0,53;4,38]; p = 0,6253). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 0,52 [0,07;3,68]; p = 0,6098). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 1,00 [0,14;7,00]; p = 1,0000). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

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.

4.3.1.3.1.9.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

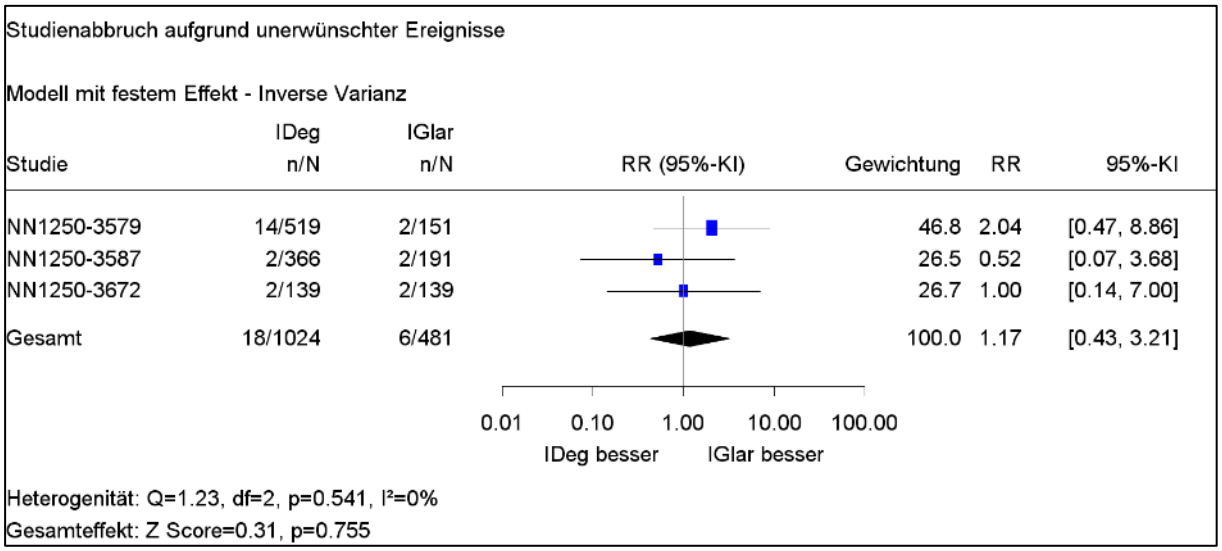


Abbildung 87: Meta-Analyse zum Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,541) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 1,17 [0,43;3,21]; p = 0,755).

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

4.3.1.3.1.10.1 Allergische Reaktion – RCT

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

Tabelle 4-260: Operationalisierung von „Allergische Reaktion“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Allergische Reaktion. • Kodierung: Allergische Reaktionen wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-G.1. • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-261: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Allergische Reaktion“ 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**
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-262: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	4 (0,8)	151	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [0,00;0,02]	0,5796[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-263: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	4 (0,7)	169	1 (0,6)	1,21 [0,14;10,73]	1,21 [0,13;10,89]	0,00 [-0,01;0,01]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-264: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	6 (1,2)	151	2 (1,3)	0,87 [0,18;4,28]	0,87 [0,17;4,36]	-0,00 [-0,02;0,02]	1,0000#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-265: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	7 (1,3)	169	3 (1,8)	0,70 [0,18;2,69]	0,70 [0,18;2,74]	-0,01 [-0,03;0,02]	0,7050#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-266: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	1 (0,3)	191	2 (1,0)	0,26 [0,02;2,86]	0,26 [0,02;2,87]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,2717[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-267: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	3 (2,2)	139	1 (0,7)	3,00 [0,32;28,49]	3,04 [0,31;29,63]	0,01 [-0,01;0,04]	0,6223[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-268: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	3 (1,8)	159	1 (0,6)	2,87 [0,30;27,34]	2,91 [0,30;28,25]	0,01 [-0,01;0,04]	0,6230[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Allergische Reaktion“ (RR nicht berechenbar; p = 0,5796).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Allergische Reaktion“ (RR: 0,87 [0,18;4,28]; p = 1,0000).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Allergische Reaktion“ (RR: 0,26 [0,02;2,86]; p = 0,2717).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Allergische Reaktion“ (RR: 3,00 [0,32;28,49]; p = 0,6223).

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.

4.3.1.3.1.10.1.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Allergische Reaktion“

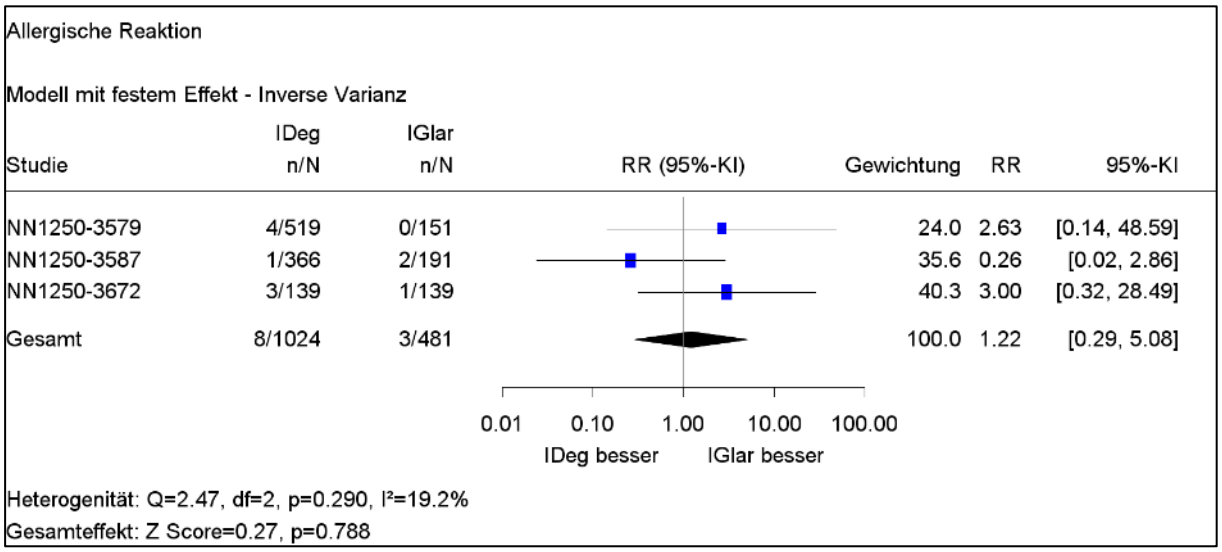


Abbildung 88: Meta-Analyse zum Endpunkt „Allergische Reaktion“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,290) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Allergische Reaktion“ (RR: 1,22 [0,29;5,08]; p = 0,788).

4.3.1.3.1.10.2 Reaktionen an der Injektionsstelle – RCT

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

Tabelle 4-269: Operationalisierung von „Reaktionen an der Injektionsstelle“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Reaktionen an der Injektionsstelle. • Kodierung: Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-G.2. • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-270: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-271: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	26 (5,0)	151	12 (7,9)	0,63 [0,33;1,22]	0,61 [0,30;1,24]	-0,03 [-0,08;0,02]	0,1668[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-272: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	27 (4,8)	169	13 (7,7)	0,63 [0,33;1,19]	0,61 [0,31;1,21]	-0,03 [-0,07;0,02]	0,1760[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-273: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	30 (5,8)	151	14 (9,3)	0,62 [0,34;1,15]	0,60 [0,31;1,16]	-0,03 [-0,09;0,02]	0,1365[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-274: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	31 (5,5)	169	15 (8,9)	0,62 [0,35;1,13]	0,60 [0,32;1,14]	-0,03 [-0,08;0,01]	0,1469[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-275: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	7 (1,9)	191	2 (1,0)	1,83 [0,38;8,71]	1,84 [0,38;8,96]	0,01 [-0,01;0,03]	0,7252[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-276: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	9 (6,5)	139	9 (6,5)	1,00 [0,41;2,44]	1,00 [0,38;2,60]	0,00 [-0,06;0,06]	1,0000#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-277: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	12 (7,2)	159	10 (6,3)	1,15 [0,51;2,59]	1,16 [0,49;2,77]	0,01 [-0,05;0,06]	0,8268#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (RR: 0,63 [0,33;1,22]; p = 0,1668).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (RR: 0,62 [0,34;1,15]; p = 0,1365).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (RR: 1,83 [0,38;8,71]; p = 0,7252).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (RR: 1,00 [0,41;2,44]; p = 1,0000).

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.

4.3.1.3.1.10.2.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“

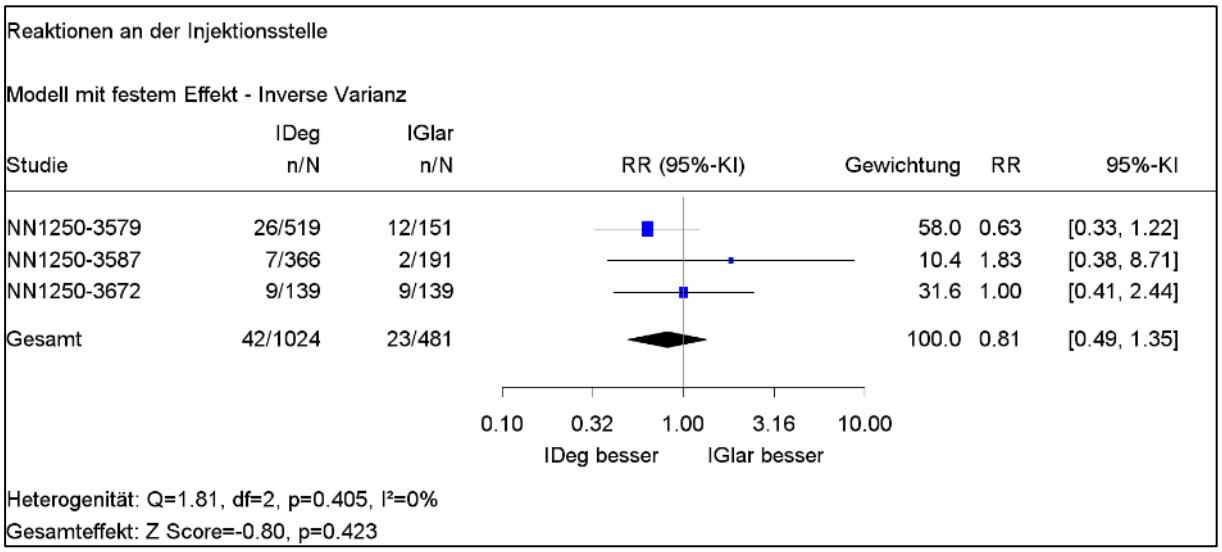


Abbildung 89: Meta-Analyse zum Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,405) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (RR: 0,81 [0,49;1,35]; p = 0,423).

4.3.1.3.1.10.3 Lipodystrophie – RCT

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

Tabelle 4-278: Operationalisierung von „Lipodystrophie“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Lipodystrophie. • Kodierung: Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-G.3. • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-279: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lipodystrophie“ 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
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-280: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	1 (0,2)	151	1 (0,7)	0,29 [0,02;4,62]	0,29 [0,02;4,66]	-0,00 [-0,02;0,01]	0,4002[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-281: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	1 (0,2)	169	1 (0,6)	0,30 [0,02;4,80]	0,30 [0,02;4,83]	-0,00 [-0,02;0,01]	0,4102[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-282: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	2 (0,4)	151	1 (0,7)	0,58 [0,05;6,37]	0,58 [0,05;6,44]	-0,00 [-0,02;0,01]	0,5358[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-283: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	2 (0,4)	169	1 (0,6)	0,60 [0,06;6,62]	0,60 [0,05;6,68]	-0,00 [-0,01;0,01]	0,5473[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-284: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	0 (0,0)	191	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-285: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	1 (0,7)	139	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [-0,01;0,02]	1,0000#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-286: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	1 (0,6)	159	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [-0,01;0,02]	1,0000#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Lipodystrophie“ (RR: 0,29 [0,02;4,62]; p = 0,4002).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Lipodystrophie“ (RR: 0,58 [0,05;6,37]; p = 0,5358).

NN1250-3587

In der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation traten weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin Ereignisse bezüglich des Endpunkts „Lipodystrophie“ auf.

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Lipodystrophie“ (RR nicht berechenbar; p = 1,0000).

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.

4.3.1.3.1.10.3.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Lipodystrophie“

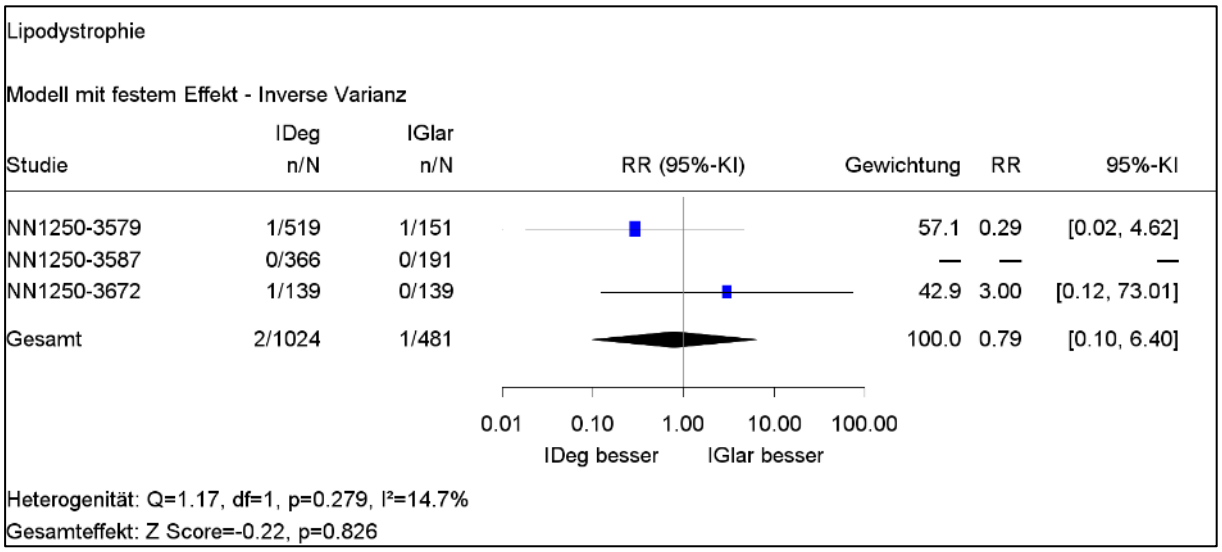


Abbildung 90: Meta-Analyse zum Endpunkt „Lipodystrophie“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,279) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Lipodystrophie“ (RR: 0,79 [0,10;6,40]; p = 0,826).

4.3.1.3.1.10.4 Peripheres Ödem – RCT

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

Tabelle 4-287: Operationalisierung von „Peripheres Ödem“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Peripheres Ödem. • Kodierung: Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-G.4. • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-288: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Peripheres Ödem“ 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
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-289: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	13 (2,5)	151	5 (3,3)	0,76 [0,27;2,09]	0,75 [0,26;2,14]	-0,01 [-0,04;0,02]	0,5720[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-290: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	14 (2,5)	169	5 (3,0)	0,85 [0,31;2,31]	0,84 [0,30;2,37]	-0,00 [-0,03;0,02]	0,7832[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-291: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	27 (5,2)	151	8 (5,3)	0,98 [0,46;2,12]	0,98 [0,44;2,21]	-0,00 [-0,04;0,04]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-292: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	28 (5,0)	169	8 (4,7)	1,06 [0,49;2,27]	1,06 [0,47;2,37]	0,00 [-0,03;0,04]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-293: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	3 (0,8)	191	1 (0,5)	1,57 [0,16;14,95]	1,57 [0,16;15,20]	0,00 [-0,01;0,02]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-294: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	1 (0,7)	139	3 (2,2)	0,33 [0,04;3,17]	0,33 [0,03;3,20]	-0,01 [-0,04;0,01]	0,6223#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-295: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	2 (1,2)	159	4 (2,5)	0,48 [0,09;2,58]	0,47 [0,09;2,62]	-0,01 [-0,04;0,02]	0,4398#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Peripheres Ödem“ (RR: 0,76 [0,27;2,09]; p = 0,5720).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Peripheres Ödem“ (RR: 0,98 [0,46;2,12]; p = 1,0000).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Peripheres Ödem“ (RR: 1,57 [0,16;14,95]; p = 1,0000).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Peripheres Ödem“ (RR: 0,33 [0,04;3,17]; p = 0,6223).

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.

4.3.1.3.1.10.4.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Peripheres Ödem“

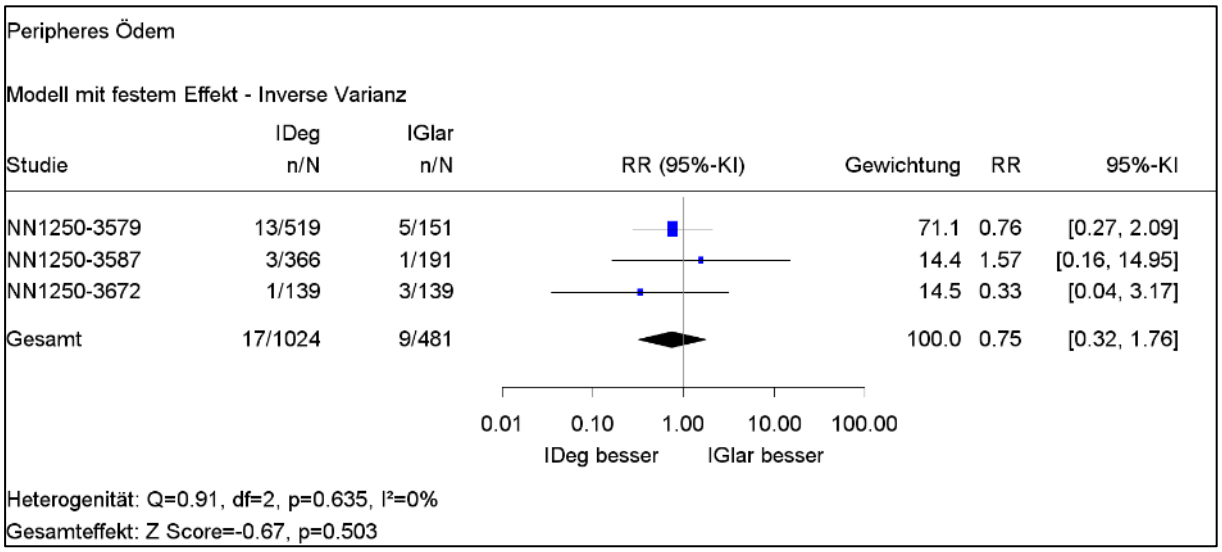


Abbildung 91: Meta-Analyse zum Endpunkt „Peripheres Ödem“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,635) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Peripheres Ödem“ (RR: 0,75 [0,32;1,76]; p = 0,503).

4.3.1.3.1.10.5 Neoplasien – RCT

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

Tabelle 4-296: Operationalisierung von „Neoplasien“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Neoplasien. • Kodierung: Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-G.5. • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-297: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasien“ 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
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-298: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	17 (3,3)	151	4 (2,6)	1,24 [0,42;3,62]	1,24 [0,41;3,76]	0,01 [-0,02;0,04]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-299: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	18 (3,2)	169	5 (3,0)	1,09 [0,41;2,88]	1,09 [0,40;2,98]	0,00 [-0,03;0,03]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-300: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	30 (5,8)	151	9 (6,0)	0,97 [0,47;2,00]	0,97 [0,45;2,09]	-0,00 [-0,04;0,04]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-301: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	31 (5,5)	169	10 (5,9)	0,94 [0,47;1,87]	0,93 [0,45;1,94]	-0,00 [-0,04;0,04]	0,8496[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-302: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	4 (1,1)	191	1 (0,5)	2,09 [0,23;18,55]	2,10 [0,23;18,92]	0,01 [-0,01;0,02]	0,6649[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-303: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	2 (1,4)	139	3 (2,2)	0,67 [0,11;3,93]	0,66 [0,11;4,02]	-0,01 [-0,04;0,02]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-304: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	3 (1,8)	159	3 (1,9)	0,96 [0,20;4,68]	0,96 [0,19;4,81]	-0,00 [-0,03;0,03]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Neoplasien“ (RR: 1,24 [0,42;3,62]; p = 1,0000).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Neoplasien“ (RR: 0,97 [0,47;2,00]; p = 1,0000).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Neoplasien“ (RR: 2,09 [0,23;18,55]; p = 0,6649).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Neoplasien“ (RR: 0,67 [0,11;3,93]; p = 1,0000).

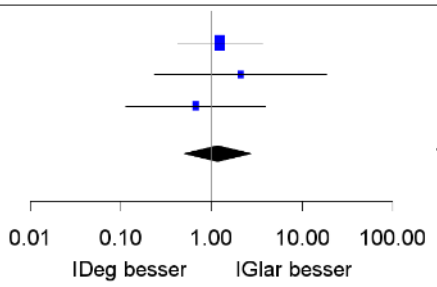
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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

4.3.1.3.1.10.5.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Neoplasien“

Neoplasien

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

Studie	IDeg n/N	IGlar n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
NN1250-3579	17/519	4/151		62.2	1.24	[0.42, 3.62]
NN1250-3587	4/366	1/191		15.0	2.09	[0.23, 18.55]
NN1250-3672	2/139	3/139		22.8	0.67	[0.11, 3.93]
Gesamt	23/1024	8/481		100.0	1.16	[0.50, 2.71]



Heterogenität: Q=0.67, df=2, p=0.717, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.35, p=0.728

Abbildung 92: Meta-Analyse zum Endpunkt „Neoplasien“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,717) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Neoplasien“ (RR: 1,16 [0,50;2,71]; p = 0,728).

4.3.1.3.1.10.6 Medikationsfehler – RCT

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

Tabelle 4-305: Operationalisierung von „Medikationsfehler“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Medikationsfehler. • Kodierung: Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-G.6. • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-306: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Medikationsfehler“ 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
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

.

NN1250-3579

Tabelle 4-307: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	3 (0,6)	151	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [-0,00;0,01]	1,0000#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-308: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	3 (0,5)	169	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [-0,00;0,01]	1,0000#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-309: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	4 (0,8)	151	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [0,00;0,02]	0,5796[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-310: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	4 (0,7)	169	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [0,00;0,01]	0,5784[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-311: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	1 (0,3)	191	1 (0,5)	0,52 [0,03;8,30]	0,52 [0,03;8,37]	-0,00 [-0,01;0,01]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-312: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	7 (5,0)	139	3 (2,2)	2,33 [0,62;8,84]	2,40 [0,61;9,49]	0,03 [-0,01;0,07]	0,3347[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-313: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	7 (4,2)	159	3 (1,9)	2,23 [0,59;8,49]	2,29 [0,58;9,01]	0,02 [-0,01;0,06]	0,3372[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Medikationsfehler“ (RR nicht berechenbar; p = 1,0000).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Medikationsfehler“ (RR nicht berechenbar; p = 0,5796).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Medikationsfehler“ (RR: 0,52 [0,03;8,30]; p = 1,0000).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Medikationsfehler“ (RR: 2,33 [0,62;8,84]; p = 0,3347).

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.

4.3.1.3.1.10.6.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Medikationsfehler“

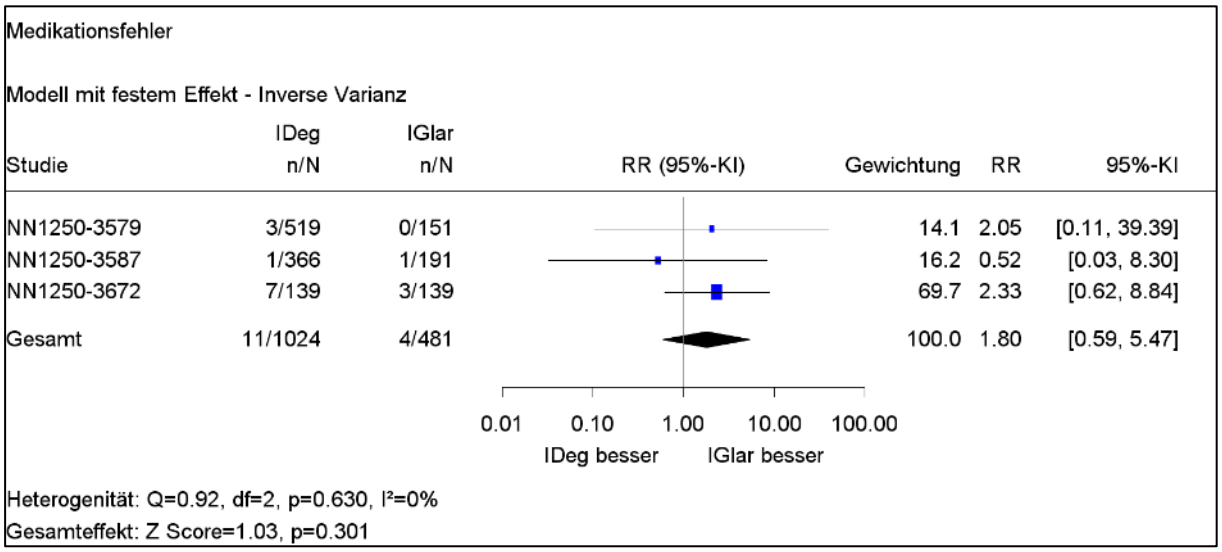


Abbildung 93: Meta-Analyse zum Endpunkt „Medikationsfehler“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,630) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Medikationsfehler“ (RR: 1,80 [0,59;5,47]; p = 0,301).

4.3.1.3.1.10.7 Diabetische Retinopathie – RCT

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

Tabelle 4-314: Operationalisierung von „Diabetische Retinopathie“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Diabetische Retinopathie. • Kodierung: Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-G.7. • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-315: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Diabetische Retinopathie“ 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
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-316: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	9 (1,7)	151	6 (4,0)	0,44 [0,16;1,21]	0,43 [0,15;1,22]	-0,02 [-0,06;0,01]	0,1179[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-317: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	10 (1,8)	169	6 (3,6)	0,50 [0,19;1,36]	0,49 [0,18;1,38]	-0,02 [-0,05;0,01]	0,2256[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-318: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	24 (4,6)	151	9 (6,0)	0,78 [0,37;1,63]	0,76 [0,35;1,68]	-0,01 [-0,06;0,03]	0,5224[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-319: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	26 (4,6)	169	9 (5,3)	0,87 [0,42;1,82]	0,87 [0,40;1,89]	-0,01 [-0,04;0,03]	0,6847[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-320: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	16 (4,4)	191	9 (4,7)	0,93 [0,42;2,06]	0,92 [0,40;2,13]	-0,00 [-0,04;0,03]	0,8324[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-321: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	2 (1,4)	139	4 (2,9)	0,50 [0,09;2,69]	0,49 [0,09;2,73]	-0,01 [-0,05;0,02]	0,6841[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-322: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	2 (1,2)	159	4 (2,5)	0,48 [0,09;2,58]	0,47 [0,09;2,62]	-0,01 [-0,04;0,02]	0,4398[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Diabetische Retinopathie“ (RR: 0,44 [0,16;1,21]; p = 0,1179).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Diabetische Retinopathie“ (RR: 0,78 [0,37;1,63]; p = 0,5224).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Diabetische Retinopathie“ (RR: 0,93 [0,42;2,06]; p = 0,8324).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Diabetische Retinopathie“ (RR: 0,50 [0,09;2,69]; p = 0,6841).

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.

4.3.1.3.1.10.7.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Diabetische Retinopathie“

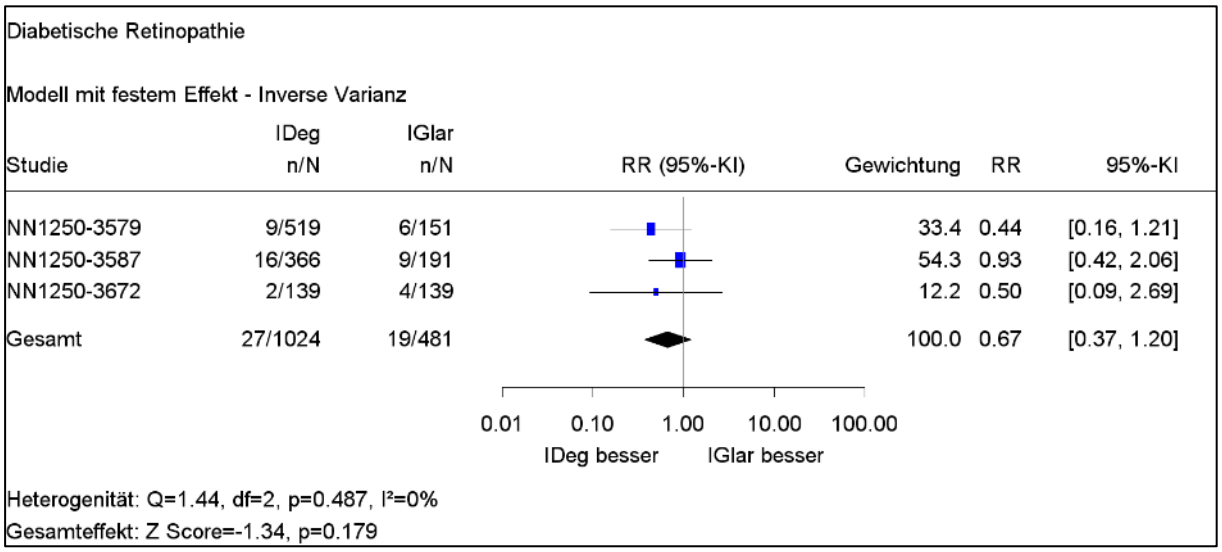


Abbildung 94: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diabetische Retinopathie“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,487) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Diabetische Retinopathie“ (RR: 0,67 [0,37;1,20]; p = 0,179).

4.3.1.3.1.10.8 Periphere Neuropathie – RCT

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

Tabelle 4-323: Operationalisierung von „Periphere Neuropathie“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Periphere Neuropathie. • Kodierung: Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-G.8. • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-324: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Periphere Neuropathie“ 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
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-325: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	22 (4,2)	151	8 (5,3)	0,80 [0,36;1,76]	0,79 [0,34;1,82]	-0,01 [-0,05;0,03]	0,6542[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-326: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	22 (3,9)	169	8 (4,7)	0,83 [0,38;1,83]	0,82 [0,36;1,88]	-0,01 [-0,04;0,03]	0,6596[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-327: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	30 (5,8)	151	10 (6,6)	0,87 [0,44;1,74]	0,87 [0,41;1,81]	-0,01 [-0,05;0,04]	0,6977[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-328: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	30 (5,4)	169	10 (5,9)	0,91 [0,45;1,81]	0,90 [0,43;1,88]	-0,01 [-0,05;0,03]	0,8471[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-329: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	6 (1,6)	191	2 (1,0)	1,57 [0,32;7,68]	1,58 [0,31;7,88]	0,01 [-0,01;0,03]	0,7214[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-330: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	3 (2,2)	139	4 (2,9)	0,75 [0,17;3,29]	0,74 [0,16;3,39]	-0,01 [-0,04;0,03]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-331: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	3 (1,8)	159	4 (2,5)	0,72 [0,16;3,16]	0,71 [0,16;3,24]	-0,01 [-0,04;0,02]	0,7183[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Periphere Neuropathie“ (RR: 0,80 [0,36;1,76]; p = 0,6542).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Periphere Neuropathie“ (RR: 0,87 [0,44;1,74]; p = 0,6977).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Periphere Neuropathie“ (RR: 1,57 [0,32;7,68]; p = 0,7214).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Periphere Neuropathie“ (RR: 0,75 [0,17;3,29]; p = 1,0000).

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.

4.3.1.3.1.10.8.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Periphere Neuropathie“

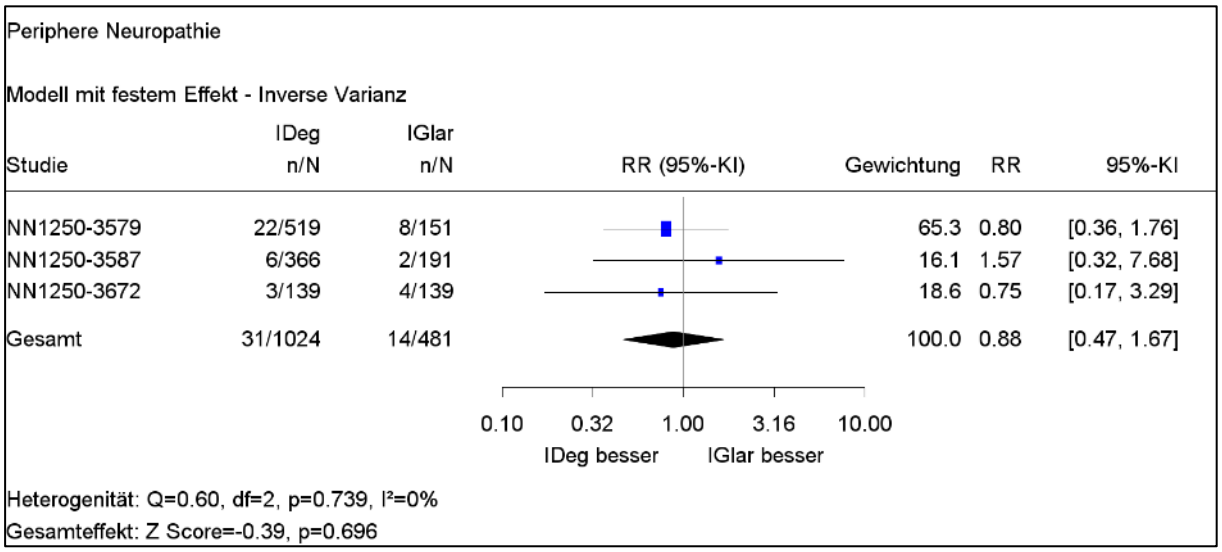


Abbildung 95: Meta-Analyse zum Endpunkt „Periphere Neuropathie“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,739) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Periphere Neuropathie“ (RR: 0,88 [0,47;1,67]; p = 0,696).

4.3.1.3.1.10.9 Hyperglykämie – RCT

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

Tabelle 4-332: Operationalisierung von „Hyperglykämie“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	• Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Hyperglykämie. • Kodierung: Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-G.9. • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-219.
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3587	Analog zur Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zur Studie NN1250-3579

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 4-333: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hyperglykämie“ 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
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3587	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3579

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3587

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN1250-3672

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

NN1250-3579

Tabelle 4-334: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	3 (0,6)	151	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [-0,00;0,01]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-335: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	3 (0,5)	169	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [-0,00;0,01]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Tabelle 4-336: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
519	11 (2,1)	151	1 (0,7)	3,20 [0,42;24,59]	3,25 [0,42;25,36]	0,01 [-0,00;0,03]	0,3162#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-337: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
560	11 (2,0)	169	1 (0,6)	3,32 [0,43;25,53]	3,37 [0,43;26,26]	0,01 [-0,00;0,03]	0,3134#
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3587

Tabelle 4-338: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
366	3 (0,8)	191	1 (0,5)	1,57 [0,16;14,95]	1,57 [0,16;15,20]	0,00 [-0,01;0,02]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3672

Tabelle 4-339: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
139	0 (0,0)	139	1 (0,7)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,01]	1,0000[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-340: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**			
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
166	0 (0,0)	159	1 (0,6)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,01]	0,4892[#]
Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82). #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3579

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Hyperglykämie“ (RR nicht berechenbar; p = 1,0000).

NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Hyperglykämie“ (RR: 3,20 [0,42;24,59]; p = 0,3162).

NN1250-3587

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Hyperglykämie“ (RR: 1,57 [0,16;14,95]; p = 1,0000).

NN1250-3672

Es zeigte sich in der mit mind. 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Hyperglykämie“ (RR nicht berechenbar; p = 1,0000).

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.

4.3.1.3.1.10.9.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Hyperglykämie“

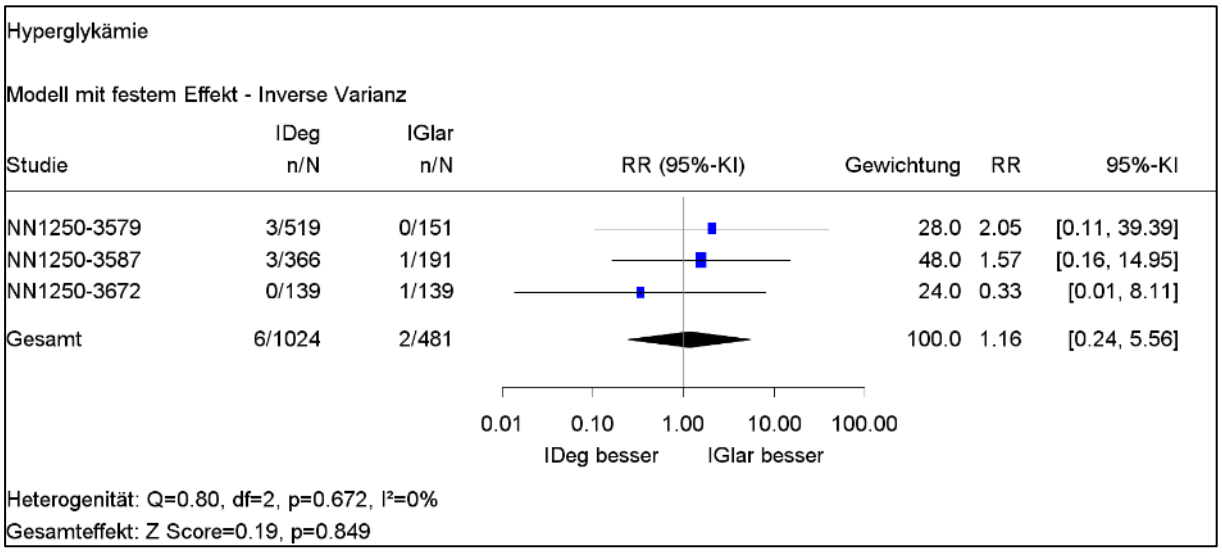


Abbildung 96: Meta-Analyse zum Endpunkt „Hyperglykämie“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage (p-Wert der Q-Statistik = 0,672) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Hyperglykämie“ (RR: 1,16 [0,24;5,56]; p = 0,849).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Bei den nachfolgend dargestellten Subgruppenanalysen handelt es sich um post-hoc Auswertungen, da in den in diesem Anwendungsgebiet betrachteten Studien keine Subgruppenanalysen vorab geplant waren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Vor diesem Hintergrund sind die vorliegenden post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese anzusehen und haben damit keinerlei Beweischarakter. Die Studien wurden zudem nicht bezüglich Subgruppenanalysen gepowert, sodass die gebildeten Subgruppen lediglich der Erfüllung formaler Vorgaben der Nutzenbewertung dienen. Weiterhin besteht aufgrund des sogenannten Multiplen Testens eine nicht geringe Wahrscheinlichkeit in einer Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erhalten, obwohl es sich tatsächlich um ein zufälliges Ergebnis handelt.

Es wurden folgende Subgruppenmerkmale auf eine potenzielle Effektmodifikation hin untersucht:

Tabelle 4-341: Übersicht zu untersuchten Subgruppenmerkmalen sowie Begründung für Trennpunkte

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Ausprägungen des Subgruppenmerkmals**	**Begründung für die Wahl der Trennpunkte**
Alter	• < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre	(ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [49].
Geschlecht	• Männlich • Weiblich	-
HbA_{1c}-Kategorie	• < 8 % • ≥ 8 %	Vorschlag IQWiG bezüglich Subgruppenanalysen basierend auf HbA1c-Ausgangs-werten [50]
Rasse[a]	• Weiß • Nicht-weiß	Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext. Bezüglich des Subgruppenmerkmals „OECD-Land“ wurde auf das Vorgehen des IQWiG in [51] und in [52] abgestellt. Die überwiegend europäischen OECD-Länder, darunter auch Deutschland, nehmen untereinander zahlreiche Abstimmungen zu fast allen Politikbereichen vor. Sie haben ein hohes Pro-Kopf-Einkommen und verfügen über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Seit 2003 wird über ausgewählte Qualitätsindikatoren der gesundheitlichen Versorgung eine gemeinsame Berichterstattung innerhalb der OECD angestrebt. Somit ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse aus OECD-Ländern auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.
Region	• Europa • Nicht-Europa	
OECD-Land	• ja • nein	
Anzahl OAD zum Screening	• 1OAD • ≥ 2 OAD	Abbildung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums gemäß Dossiervorlage. Die Wahl der Trennpunkte ist angelehnt an die Angaben zur Vortherapie im jeweiligen Studienbericht.
a: In Studie NN1250-3672 gab es insgesamt 5 Patienten die bezüglich des Merkmales „Rasse“ nicht kategorisiert werden konnten. Im Rahmen der Subgruppenanalysen bezüglich des Merkmales „Rasse“ blieben diese 5 Patienten unberücksichtigt. In den sonstigen Analysen sind die Patienten jedoch enthalten.		

Nachfolgend werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests bzw. Q-Statistiken pro Endpunkt und Subgruppenmerkmal dargestellt. Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Modul nur für solche Endpunkte dargestellt, für die sich rechnerisch eine Effektmodifikation ergab ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.1 Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-342: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 1)

Bezeichung des Subgruppenmerkmals	**Anzahl der Todesfälle**	**Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)**	**Änderung des HbA_{1c}-Wertes**	**Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)**	**Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)**
Alter	Not est.	0,4865	0,3905	0,5063	0,5924	0,8092	0,5062
Geschlecht	Not est.	0,5100	0,0625	0,9255	0,0774	0,9547	**0,0332***
Rasse	Not est.	**0,0049***	**0,0383***	0,4439	0,3666	0,2142	0,9647
Region	Not est.	0,2717	0,3484	0,8107	0,2076	0,4348	0,1129
OECD-Land	Not est.	0,6204	0,8899	0,5651	0,6567	0,4103	0,4328
HbA_{1c}-Kategorie	Not est.	0,4221	0,4635	0,8809	0,9784	0,5758	0,2909
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-343: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 2)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Schwere Hypoglykämien (SUE) (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Schwere Hypoglykämien (SUE) (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**
Alter	0,8605	0,5008	0,7899	0,9869	0,9125	0,6158	0,1562	Not est.
Geschlecht	0,5360	0,9604	0,0993	Not est.	0,7720	0,3054	Not est.	Not est.
Rasse	0,1084	Not est.	0,1075	Not est.	**0,0343***	Not est.	Not est.	Not est.
Region	0,0722	**0,0221***	0,6506	0,4022	0,1518	**0,0421***	0,1469	Not est.
OECD-Land	0,4401	0,5362	0,8688	Not est.	0,7324	0,7223	Not est.	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,7545	0,9989	0,2927	0,1241	0,2961	0,4361	0,1741	Not est.
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-344: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 3)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Unerwünschte Ereignisse**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	**Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**	**Allergische Reaktion**	**Reaktionen an der Injektionsstelle**	**Lipodystrophie**
Alter	0,1701	0,9961	0,1296	Not est.	0,8743	Not est.
Geschlecht	0,8710	0,9533	0,1981	Not est.	0,0937	0,1452
Rasse	0,7814	0,8347	0,4980	Not est.	0,2876	Not est.
Region	0,1389	0,4583	0,2218	Not est.	0,8112	Not est.
OECD-Land	0,6841	0,2480	0,7167	Not est.	0,5134	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,9183	0,0700	0,0647	Not est.	0,5300	0,1741
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-345: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 4)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Peripheres Ödem**	**Neoplasien**	**Medikationsfehler**	**Diabetische Retinopathie**	**Periphere Neuropathie**	**Hyperglykämie**
Alter	0,0556	0,0758	Not est.	0,2061	0,7677	Not est.
Geschlecht	0,3457	0,5164	Not est.	0,1599	0,9647	Not est.
Rasse	Not est.	Not est.	Not est.	0,1434	0,5966	Not est.
Region	0,2616	0,1725	Not est.	0,9066	0,6282	Not est.
OECD-Land	Not est.	Not est.	Not est.	0,8895	0,5643	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,7109	0,5195	Not est.	0,6827	0,1859	Not est.
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-346: Subgruppenanalysen für „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppen	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	518	9 (1,7)	151	1 (0,7)	2,62 [0,34;20,54]	2,65 [0,33;21,10]	0,01 [-0,01;0,03]	0,4700#	
Rasse									0,0049*
Weiß	467	9 (1,9)	131	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,02 [0,01;0,03]	0,2175#	
Nicht-weiß	51	0 (0,0)	20	1 (5,0)	Not est.	Not est.	-0,05 [-0,15;0,05]	0,1236¤	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Ereigniszahlen in beiden Subgruppen waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. Die Behandlungsunterschiede in beiden Subgruppen waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-347: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**		
	N	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	519	8,183 (0,8)	7,034 (0,84)	-1,16 (0,03)	151	8,307 (0,8)	6,93 (0,77)	-1,33 (0,06)	0,17 [0,03;0,31]; 0,0188	0,12 [-0,08;0,33]	
Rasse											0,0383*
Weiß	468	8,15 (0,78)	7,012 (0,83)	-1,17 (0,04)	131	8,282 (0,78)	6,936 (0,74)	-1,32 (0,07)	0,15 [-0,00;0,30]; 0,0571	0,09 [-0,12;0,31]	
Nicht-weiß	51	8,606 (0,88)	7,31 (1)	-1,06 (0,13)	20	8,48 (0,95)	6,887 (1)	-1,42 (0,19)	0,36 [-0,07;0,79]; 0,1040	0,41 [-0,21;1,04]	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Effektschätzer der Subgruppen „Weiß“ und „Nicht-weiß“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-348: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**		
	N	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	519	46,3 (8,7)	47,27 (8,74)	1,10 (0,32)	151	44,9 (9,22)	44,46 (9,54)	-0,78 (0,60)	1,88 [0,56;3,21]; 0,0055	0,31 [0,11;0,52]	
Geschlecht											0,0332*
Männlich	335	46,88 (8,46)	48,09 (8,74)	1,56 (0,39)	101	45,59 (9,74)	44,39 (9,35)	-1,33 (0,74)	2,89 [1,24;4,53]; 0,0006	0,42 [0,16;0,67]	
Weiblich	184	45,14 (9,08)	45,64 (8,53)	0,22 (0,54)	50	43,68 (8,19)	44,59 (9,99)	0,16 (0,99)	0,06 [-2,16;2,27]; 0,9601	0,12 [-0,22;0,46]	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Effektschätzer der Subgruppen „Männlich“ und „Weiblich“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-349: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**		
	N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	519	330	470,57	151	106	135,62	0,87 [0,60;1,26]	0,4544	
Region									0,0221*
Europa	298	154	274,23	90	77	83,26	0,63 [0,40;1,00]	0,0503	
Nicht-Europa	221	176	196,33	61	29	52,37	1,54 [0,84;2,82]	0,1610	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Europa“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-Europa“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nicht-Europa“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-350: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (nicht-adjustierte Auswertung)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppen	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	519	175 (33,7)	151	57 (37,7)	0,89 [0,70;1,13]	0,84 [0,58;1,22]	-0,04 [-0,13;0,05]	0,3823#	
Rasse									0,0343*
Weiß	468	154 (32,9)	131	53 (40,5)	0,81 [0,64;1,04]	0,72 [0,48;1,08]	-0,08 [-0,17;0,02]	0,1192#	
Nicht-weiß	51	21 (41,2)	20	4 (20,0)	2,06 [0,81;5,25]	2,80 [0,82;9,57]	0,21 [-0,01;0,43]	0,0987¤	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Weiß“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-weiß“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nicht-weiß“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-351: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)“ aus Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**		
	N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	519	436	470,57	151	159	135,62	0,76 [0,53;1,09]	0,1374	
Region									0,0421*
Europa	298	196	274,23	90	107	83,26	0,57 [0,36;0,90]	0,0167	
Nicht-Europa	221	240	196,33	61	52	52,37	1,22 [0,70;2,13]	0,4882	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Europa“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-Europa“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nicht-Europa“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.3 Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-352: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 1)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Anzahl der Todesfälle**	**Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)**	**Änderung des HbA1c-Wertes**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)**
Alter	Not est.	0,4185	0,2822	0,7265	0,6467
Geschlecht	Not est.	0,2112	**0,0465***	0,9744	0,0620
Rasse	Not est.	0,1284	0,2297	0,3775	0,7207
Region	0,0744	0,2876	0,7600	0,6218	0,2230
OECD-Land	Not est.	0,3448	0,9962	Not est.	0,3204
HbA_{1c}-Kategorie	0,0678	0,8823	0,7683	0,6340	0,4690
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-353: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 2)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Schwere Hypoglykämien (SUE) (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Schwere Hypoglykämien (SUE) (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**
Alter	0,6254	0,6669	0,3702	0,2013	0,5250	0,8160	0,2456	Not est.
Geschlecht	0,9259	0,8555	0,1011	**0,0078***	0,5620	0,1911	Not est.	Not est.
Rasse	0,4484	**0,0256***	0,0634	Not est.	0,2261	**0,0062***	Not est.	Not est.
Region	0,3608	0,0802	0,8228	0,5238	0,4285	0,1344	0,4867	Not est.
OECD-Land	0,8720	0,9895	0,6625	0,7444	0,8505	0,9647	Not est.	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,9797	0,6923	0,6474	0,6035	0,8396	0,9761	0,5350	Not est.
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-354: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 3)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Unerwünschte Ereignisse**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	**Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**	**Allergische Reaktion**	**Reaktionen an der Injektionsstelle**	**Lipodystrophie**
Alter	0,7766	0,4875	0,2361	0,5345	0,3804	0,3841
Geschlecht	0,8595	0,9444	0,0834	0,1140	**0,0433***	0,0731
Rasse	0,3886	0,9240	0,3360	0,4672	0,6197	Not est.
Region	0,0739	0,6322	0,9918	0,0889	0,8579	Not est.
OECD-Land	0,3140	0,1029	0,5465	Not est.	0,5105	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,3256	0,1476	0,3059	0,5963	0,7504	0,4169
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-355: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 4)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Peripheres Ödem**	**Neoplasien**	**Medikationsfehler**	**Diabetische Retinopathie**	**Periphere Neuropathie**	**Hyperglykämie**
Alter	0,2285	0,4605	Not est.	0,1872	0,6950	0,4572
Geschlecht	0,5979	0,6988	Not est.	0,1119	0,6559	0,5654
Rasse	0,5106	0,3409	Not est.	0,6914	0,9355	**0,0391***
Region	0,1361	0,7985	Not est.	0,6244	0,8924	0,4426
OECD-Land	Not est.	0,6037	Not est.	0,7846	0,5830	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,3218	0,1595	Not est.	0,6065	**0,0357***	0,1838
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

4.3.1.3.2.4 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-356: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA1c-Wertes“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**		
	N	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	519	8,135 (0,78)	7,035 (0,82)	-1,13 (0,04)	151	8,272 (0,79)	6,955 (0,73)	-1,26 (0,07)	0,12 [-0,03;0,28]; 0,1266	0,10 [-0,13;0,32]	
Geschlecht											0,0465*
Männlich	335	8,138 (0,77)	7,001 (0,83)	-1,17 (0,04)	101	8,193 (0,8)	7 (0,73)	-1,18 (0,09)	0,01 [-0,18;0,21]; 0,8903	0,00 [-0,28;0,28]	
Weiblich	184	8,129 (0,82)	7,105 (0,82)	-1,07 (0,06)	50	8,403 (0,76)	6,881 (0,72)	-1,38 (0,12)	0,31 [0,05;0,57]; 0,0185	0,28 [-0,09;0,65]	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Effektschätzer der Subgruppen „Männlich“ und „Weiblich“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-357: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**		
	N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	519	718	852,40	151	207	237,64	0,96 [0,69;1,33]	0,7933	
Rasse									0,0256*
Weiß	468	627	792,04	131	194	209,06	0,85 [0,60;1,20]	0,3465	
Nicht-weiß	51	91	60,36	20	13	28,58	3,02 [1,08;8,43]	0,0347	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Weiß“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-weiß“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nicht-weiß“ war statistisch signifikant. Vor dem Hintergrund der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext wird diese rechnerische Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-358: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**		
	N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	519	191	852,40	151	101	237,64	0,54 [0,32;0,88]	0,0143	
Geschlecht									0,0078*
Männlich	335	125	562,92	101	88	152,55	0,36 [0,20;0,65]	0,0006	
Weiblich	184	66	289,48	50	13	85,09	1,68 [0,66;4,27]	0,2790	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Männlich“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Weiblich“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Weiblich“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-359: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**		
	N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	519	911	852,40	151	308	237,64	0,81 [0,59;1,12]	0,2075	
Rasse									0,0062*
Weiß	468	801	792,04	131	293	209,06	0,71 [0,50;0,99]	0,0432	
Nicht-weiß	51	110	60,36	20	15	28,58	3,35 [1,22;9,18]	0,0186	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Weiß“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-weiß“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nicht-weiß“ war statistisch signifikant. Vor dem Hintergrund der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext wird diese rechnerische Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-360: Subgruppenanalysen für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppen	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	519	30 (5,8)	151	14 (9,3)	0,62 [0,34;1,15]	0,60 [0,31;1,16]	-0,03 [-0,09;0,02]	0,1365#	
Geschlecht									0,0433*
Männlich	335	16 (4,8)	101	12 (11,9)	0,40 [0,20;0,82]	0,37 [0,17;0,82]	-0,07 [-0,14;-0,00]	0,0183#	
Weiblich	184	14 (7,6)	50	2 (4,0)	1,90 [0,45;8,09]	1,98 [0,43;9,00]	0,04 [-0,03;0,10]	0,5332#	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Männlich“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Weiblich“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Weiblich“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-361: Subgruppenanalysen für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppen	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	519	30 (5,8)	151	10 (6,6)	0,87 [0,44;1,74]	0,87 [0,41;1,81]	-0,01 [-0,05;0,04]	0,6977#	
HbA_{1c}-Kategorie									0,0357*
< 8 %	231	15 (6,5)	61	1 (1,6)	3,96 [0,53;29,40]	4,17 [0,54;32,18]	0,05 [0,00;0,09]	0,2072#	
≥ 8 %	288	15 (5,2)	90	9 (10,0)	0,52 [0,24;1,15]	0,49 [0,21;1,17]	-0,05 [-0,11;0,02]	0,1344#	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „HbA_{1c}-Kategorie“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „≥ 8 %“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „< 8 %“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „< 8 %“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-362: Subgruppenanalysen für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppen	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	519	11 (2,1)	151	1 (0,7)	3,20 [0,42;24,59]	3,25 [0,42;25,36]	0,01 [-0,00;0,03]	0,3162#	
Rasse									0,0391*
Weiß	468	10 (2,1)	131	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,02 [0,01;0,03]	0,1283#	
Nicht-weiß	51	1 (2,0)	20	1 (5,0)	0,39 [0,03;5,97]	0,38 [0,02;6,39]	-0,03 [-0,13;0,07]	0,5582¤	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Weiß“ war zwar nicht berechenbar, jedoch sind die Anteilwerte in den Behandlungsarmen entsprechend der Anteilswerte aller untersuchten Patienten verteilt. Der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-weiß“ war nicht konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, jedoch war der Behandlungsunterschied in dieser Subgruppe nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.5 Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-363: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) (Teil 1)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Anzahl der Todesfälle**	**Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)**	**Änderung des HbA_{1c}-Wertes**	**Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)**	**Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)**
Alter	Not est.	Not est.	0,1587	0,5324	0,0883	0,0684	0,6168
Geschlecht	Not est.	Not est.	0,6634	0,7141	**0,0427***	0,6325	0,4242
Rasse	Not est.	Not est.	0,1282	0,9354	0,0882	**0,0438***	0,2213
Region	Not est.	Not est.	**0,0006***	0,7443	0,0561	0,7988	0,2056
OECD-Land	Not est.	Not est.	0,5588	0,7460	0,5472	**0,0213***	0,5304
HbA_{1c}-Kategorie	Not est.	Not est.	0,9121	0,7934	0,2520	0,2021	0,9880
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-364: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) (Teil 2)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Schwere Hypoglykämien (SUE) (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Schwere Hypoglykämien (SUE) (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**
Alter	0,9168	Not est.	0,5694	Not est.	0,6140	0,5587	Not est.	Not est.
Geschlecht	0,8359	0,9197	0,4511	0,5429	0,3847	0,7393	**0,0303***	Not est.
Rasse	0,1534	0,2414	**0,0277***	**0,0247***	0,0550	0,0712	0,2862	Not est.
Region	0,8951	Not est.	0,4597	Not est.	0,4846	0,8316	0,9533	Not est.
OECD-Land	0,9780	Not est.	0,1610	Not est.	0,3427	0,5551	Not est.	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,8100	0,5747	0,0762	Not est.	0,1481	0,0872	0,2412	Not est.
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-365: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) (Teil 3)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Unerwünschte Ereignisse**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	**Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**	**Allergische Reaktion**	**Reaktionen an der Injektionsstelle**	**Lipodystrophie**
Alter	0,3276	0,2598	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.
Geschlecht	0,0626	0,3281	0,8799	Not est.	0,9941	Not est.
Rasse	0,9028	0,2076	0,9143	0,0978	0,4815	Not est.
Region	0,5447	0,8855	0,2268	Not est.	Not est.	Not est.
OECD-Land	0,7603	0,1315	0,2297	Not est.	Not est.	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,4806	0,1864	0,2523	0,3803	0,2473	Not est.
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-366: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) (Teil 4)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Peripheres Ödem**	**Neoplasien**	**Medikationsfehler**	**Diabetische Retinopathie**	**Periphere Neuropathie**	**Hyperglykämie**
Alter	0,2603	0,5898	0,1657	0,1762	Not est.	0,5193
Geschlecht	0,5585	0,5230	Not est.	0,8099	0,5385	0,1977
Rasse	0,2123	0,5407	Not est.	0,2024	0,5751	0,0588
Region	Not est.	**0,0211***	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.
OECD-Land	0,0503	0,1502	Not est.	Not est.	0,0720	0,4842
HbA_{1c}-Kategorie	**0,0474***	0,5834	0,1526	0,0525	0,5300	0,2402
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

4.3.1.3.2.6 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Tabelle 4-367: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**		
	N	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	366	8,317 (0,83)	7,049 (0,92)	-1,25 (0,04)	191	8,275 (0,81)	7,047 (0,84)	-1,24 (0,06)	-0,01 [-0,16;0,14]; 0,9013	0,00 [-0,18;0,18]	
Region											0,0006*
Europa	48	8,628 (0,87)	7,343 (0,9)	-1,03 (0,12)	23	8,491 (0,58)	6,814 (0,82)	-1,54 (0,18)	0,51 [0,09;0,93]; 0,0178	0,60 [0,08;1,11]	
Nicht-Europa	318	8,268 (0,82)	7,003 (0,91)	-1,28 (0,05)	168	8,244 (0,83)	7,081 (0,84)	-1,19 (0,07)	-0,10 [-0,26;0,06]; 0,2333	-0,09 [-0,28;0,11]	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-Europa“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Europa“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Europa“ war jedoch nicht klinisch relevant (Hedges‘ g: 0,60 [0,08;1,11]). Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-368: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**		
	N	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	366	73,21 (19,2)	80,8 (16,3)	7,45 (0,79)	191	73,7 (18,6)	79,42 (18,7)	6,26 (1,12)	1,19 [-1,51;3,89]; 0,3875	0,08 [-0,10;0,26]	
Geschlecht											0,0427*
Männlich	198	74,18 (19,3)	81,3 (16,2)	7,57 (1,09)	89	74,79 (19,1)	83,28 (18,1)	9,87 (1,63)	-2,30 [-6,14;1,53]; 0,2389	-0,12 [-0,38;0,14]	
Weiblich	168	72,08 (18,9)	80,22 (16,4)	7,41 (1,17)	102	72,72 (18,1)	75,98 (18,6)	2,82 (1,54)	4,59 [0,81;8,37]; 0,0175	0,25 [-0,01;0,50]	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Weiblich“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Männlich“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Männlich“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-369: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**		
	N	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	366	47,38 (10,7)	48,46 (9,7)	0,92 (0,44)	191	47,82 (10)	48,18 (9,6)	0,74 (0,62)	0,19 [-1,31;1,68]; 0,8059	0,03 [-0,15;0,21]	
Rasse											0,0438*
Weiß	107	47,62 (10,3)	49,39 (9,63)	-0,82 (1,86)	48	45,59 (11,4)	50,01 (10,8)	0,69 (2,10)	-1,51 [-4,37;1,36]; 0,3018	-0,06 [-0,41;0,29]	
Nicht-weiß	259	47,27 (10,8)	48,06 (9,72)	1,65 (0,87)	143	48,6 (9,43)	47,55 (9,11)	0,79 (0,97)	0,85 [-0,89;2,60]; 0,3380	0,05 [-0,16;0,27]	
OECD-Land											0,0213*
Ja	30	51,27 (8,51)	51,46 (9,75)	Not est.	17	50,93 (9,69)	57,35 (9,99)	Not est.	-6,27 [-11,24;-1,30]; 0,0135	-0,59 [-1,21;0,03]	
Nein	336	47,02 (10,8)	48,19 (9,66)	Not est.	174	47,5 (10)	47,25 (9,09)	Not est.	0,81 [-0,75;2,37]; 0,3068	0,10 [-0,09;0,29]	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich der Subgruppenmerkmale „Rasse“ und „OECD-Land“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Rasse

Der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-weiß“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Weiß“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Weiß“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

OECD-Land

Der Effektschätzer der Subgruppe „Nein“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Ja“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Ja“ war jedoch nicht klinisch relevant (Hedges‘ g: -0,59 [-1,21; 0,03]). Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-370: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	366	28 (7,7)	191	24 (12,6)	0,61 [0,36;1,02]	0,58 [0,32;1,03]	-0,05 [-0,10;0,01]	0,0661#	
Rasse									0,0277*
Weiß	107	18 (16,8)	48	7 (14,6)	1,15 [0,52;2,58]	1,18 [0,46;3,06]	0,02 [-0,10;0,14]	0,8166#	
Nicht-weiß	259	10 (3,9)	143	17 (11,9)	0,32 [0,15;0,69]	0,30 [0,13;0,67]	-0,08 [-0,14;-0,02]	0,0031#	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-weiß“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Weiß“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Weiß“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-371: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**			**IGlar**			**IDeg vs. IGlar**		
	N	**E**	**PYE**	**N**	**E**	**PYE**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	366	40	184,63	191	32	95,44	0,46 [0,240,87]	0,0176	
Rasse									0,0247*
Weiß	107	30	55,15	48	10	24,42	1,09 [0,41;2,89]	0,8629	
Nicht-weiß	259	10	129,48	143	22	71,02	0,25 [0,11;0,58]	0,0012	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-weiß“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Weiß“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Weiß“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-372: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE) (nicht-adjustierte Auswertung)“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	366	2 (0,5)	191	2 (1,0)	0,52 [0,07;3,68]	0,52 [0,07;3,72]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,6098#	
Geschlecht									0,0303*
Männlich	198	0 (0,0)	89	2 (2,2)	Not est.	Not est.	-0,02 [-0,05;0,01]	0,0954#	
Weiblich	168	2 (1,2)	102	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [-0,00;0,03]	0,5281#	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Ereigniszahlen in beiden Subgruppen waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. Die Behandlungsunterschiede in beiden Subgruppen waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-373: Subgruppenanalysen für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	366	3 (0,8)	191	1 (0,5)	1,57 [0,16;14,95]	1,57 [0,16;15,20]	0,00 [-0,01;0,02]	1,0000#	
HbA_{1c}-Kategorie									0,0474*
< 8 %	148	0 (0,0)	79	1 (1,3)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,04;0,01]	0,3480#	
≥ 8 %	218	3 (1,4)	112	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [-0,00;0,03]	0,5537#	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „HbA_{1c}-Kategorie“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Ereigniszahlen in beiden Subgruppen waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. Die Behandlungsunterschiede in beiden Subgruppen waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-374: Subgruppenanalysen für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	366	4 (1,1)	191	1 (0,5)	2,09 [0,23;18,55]	2,10 [0,23;18,92]	0,01 [-0,01;0,02]	0,6649#	
Region									0,0211*
Europa	48	0 (0,0)	23	1 (4,3)	Not est.	Not est.	-0,04 [-0,13;0,04]	0,1594¤	
Nicht-Europa	318	4 (1,3)	168	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [0,00;0,02]	0,3036#	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Ereigniszahlen in beiden Subgruppen waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. Die Behandlungsunterschiede in beiden Subgruppen waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.7 Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-375: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 1)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Anzahl der Todesfälle**	**Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)**	**Änderung des HbA_{1c}-Wertes**	**Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)**	**Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)**
Alter	Not est.	0,3918	0,1980	0,2563	0,5124	0,5829	0,8286
Geschlecht	Not est.	0,1673	0,4896	0,8208	0,8024	0,4826	0,5112
Rasse	Not est.	0,3224	0,2880	0,4213	0,8557	0,7018	0,4771
Region	Not est.	**0,0262***	0,3132	0,5426	**0,0460***	0,7699	0,2045
OECD-Land	Not est.	0,2454	0,3058	0,9196	0,4763	0,6072	0,4588
HbA_{1c}-Kategorie	Not est.	0,3904	0,9107	0,3919	0,2997	0,9731	0,9913
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-376: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 2)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Schwere Hypoglykämien (SUE) (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Schwere Hypoglykämien (SUE) (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**
Alter	0,2777	Not est.	0,3752	Not est.	0,2594	Not est.	Not est.	Not est.
Geschlecht	0,1258	0,4504	0,3880	Not est.	0,1201	0,6175	Not est.	Not est.
Rasse	0,9997	Not est.	0,1301	Not est.	0,5892	Not est.	Not est.	Not est.
Region	0,7375	Not est.	0,1738	Not est.	0,4150	Not est.	Not est.	Not est.
OECD-Land	0,4800	Not est.	**0,0313***	Not est.	0,2864	Not est.	Not est.	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,1313	Not est.	0,8911	Not est.	0,1742	Not est.	Not est.	Not est.
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-377: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 3)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Unerwünschte Ereignisse**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	**Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**	**Allergische Reaktion**	**Reaktionen an der Injektionsstelle**	**Lipodystrophie**
Alter	0,1823	0,3329	0,2750	0,2694	0,1397	Not est.
Geschlecht	0,7333	0,3906	1,0000	0,2463	1,0000	Not est.
Rasse	**0,0456***	0,9179	Not est.	0,2770	0,4273	Not est.
Region	0,1124	0,0577	**0,0471***	0,4954	0,2248	Not est.
OECD-Land	0,9801	0,8956	0,3282	0,4195	0,2142	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,1361	0,4429	Not est.	0,0529	0,3816	Not est.
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-378: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation) (Teil 4)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Peripheres Ödem**	**Neoplasien**	**Medikationsfehler**	**Diabetische Retinopathie**	**Periphere Neuropathie**	**Hyperglykämie**
Alter	0,2763	0,7801	0,3305	0,1426	0,0642	Not est.
Geschlecht	0,5057	0,1673	0,1737	0,9995	0,2637	Not est.
Rasse	Not est.	Not est.	Not est.	0,2423	0,7283	Not est.
Region	**0,0416***	**0,0262***	0,1641	0,2087	0,7774	Not est.
OECD-Land	Not est.	Not est.	Not est.	0,3761	0,2173	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	Not est.	0,3288	0,8578	0,4723	0,8781	Not est.
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

4.3.1.3.2.8 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Tabelle 4-379: Subgruppenanalysen für „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	139	3 (2,2)	139	2 (1,4)	1,50 [0,25;8,84]	1,51 [0,25;9,19]	0,01 [-0,02;0,04]	1,0000#	
Region									0,0262*
Europa	67	0 (0,0)	69	2 (2,9)	Not est.	Not est.	-0,03 [-0,07;0,01]	0,4964#	
Nicht-Europa	72	3 (4,2)	70	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,04 [-0,00;0,09]	0,2448#	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Ereigniszahlen in beiden Subgruppen waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. Die Behandlungsunterschiede in beiden Subgruppen waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-380: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**				**IGlar**				**IDeg vs. IGlar**		
	N	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**N**	**Mittelwert Studien-beginn (SD)**	**Mittelwert Studien-ende (SD)**	**Mittlere Änderung (SE)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	139	76,01 (17,6)	85,39 (14,4)	8,87 (1,24)	139	77,95 (17,3)	82,89 (17,9)	5,76 (1,24)	3,11 [-0,36;6,59]; 0,0790	0,15 [-0,10;0,40]	
Region											0,0460*
Europa	67	77,07 (18,5)	84,6 (14,7)	7,64 (1,80)	69	80,95 (16,2)	86,88 (15,8)	8,30 (1,79)	-0,65 [-5,59;4,29]; 0,7959	-0,15 [-0,51;0,21]	
Nicht-Europa	72	74,96 (16,7)	86,15 (14,1)	10,74 (1,77)	70	75,14 (17,9)	79,21 (18,9)	2,69 (1,75)	8,05 [3,19;12,91]; 0,0012	0,41 [0,06;0,77]	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-Europa“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Europa“ nicht. Der Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-381: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	139	6 (4,3)	139	9 (6,5)	0,67 [0,24;1,82]	0,65 [0,23;1,88]	-0,02 [-0,07;0,03]	0,5970#	
OECD-Land									0,0313*
Ja	109	3 (2,8)	97	8 (8,2)	0,33 [0,09;1,22]	0,31 [0,08;1,22]	-0,05 [-0,12;0,01]	0,1193#	
Nein	30	3 (10,0)	42	1 (2,4)	4,20 [0,46;38,44]	4,56 [0,45;46,11]	0,08 [-0,04;0,19]	0,1893¤	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „OECD-Land“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Ja“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nein“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nein“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-382: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	139	86 (61,9)	139	95 (68,3)	0,91 [0,76;1,08]	0,75 [0,46;1,23]	-0,06 [-0,18;0,05]	0,3141#	
Rasse									0,0456*
Weiß	115	75 (65,2)	109	73 (67,0)	0,97 [0,81;1,17]	0,92 [0,53;1,61]	-0,02 [-0,14;0,11]	0,8878#	
Nicht-weiß	24	11 (45,8)	27	21 (77,8)	0,59 [0,36;0,95]	0,24 [0,07;0,81]	-0,32 [-0,57;-0,07]	0,0234#	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Effektschätzer der Subgruppen „Weiß“ und „Nicht-weiß“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-383: Subgruppenanalysen für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	139	2 (1,4)	139	2 (1,4)	1,00 [0,14;7,00]	1,00 [0,14;7,20]	0,00 [-0,03;0,03]	1,0000#	
Region									0,0471*
Europa	67	0 (0,0)	69	2 (2,9)	Not est.	Not est.	-0,03 [-0,07;0,01]	0,4964#	
Nicht-Europa	72	2 (2,8)	70	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,03 [-0,01;0,07]	0,4966#	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Ereigniszahlen in beiden Subgruppen waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. Die Behandlungsunterschiede in beiden Subgruppen waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-384: Subgruppenanalysen für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	139	1 (0,7)	139	3 (2,2)	0,33 [0,04;3,17]	0,33 [0,03;3,20]	-0,01 [-0,04;0,01]	0,6223#	
Region									0,0416*
Europa	67	1 (1,5)	69	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [-0,01;0,04]	0,4926#	
Nicht-Europa	72	0 (0,0)	70	3 (4,3)	Not est.	Not est.	-0,04 [-0,09;0,00]	0,1172#	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Ereigniszahlen in beiden Subgruppen waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. Die Behandlungsunterschiede in beiden Subgruppen waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-385: Subgruppenanalysen für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	**IDeg**		**IGlar**		**IDeg vs. IGlar**				
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert Interaktion**
Alle Patienten	139	2 (1,4)	139	3 (2,2)	0,67 [0,11;3,93]	0,66 [0,11;4,02]	-0,01 [-0,04;0,02]	1,0000#	
Region									0,0262*
Europa	67	0 (0,0)	69	3 (4,3)	Not est.	Not est.	-0,04 [-0,09;0,00]	0,2446#	
Nicht-Europa	72	2 (2,8)	70	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,03 [-0,01;0,07]	0,4966#	

Tabelle enthält Daten der ≥ 2 OAD vorbehandelten Metformin-Subpopulation Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82).
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; ¤: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Ereigniszahlen in beiden Subgruppen waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. Die Behandlungsunterschiede in beiden Subgruppen waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.9 Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen

Tabelle 4-386: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 1)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Anzahl der Todesfälle	Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)	Änderung des HbA_{1c}-Wertes	Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)	Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)
Alter	0,644	0,950	0,156	0,350	**0,042***	0,286	0,096
Geschlecht	1,000	0,422	0,719	0,855	0,415	0,300	0,927
Rasse	1,000	0,214	0,097	0,990	0,440	0,259	0,112
Region	0,640	0,928	0,161	0,818	0,594	0,953	0,250
OECD-Land	0,997	0,141	0,358	0,675	0,789	0,458	0,209
HbA_{1c}-Kategorie	0,606	0,850	0,923	0,612	0,689	0,520	0,392
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts der Q-Statistik < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-387: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 2)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**	**Schwere Hypoglykämien (SUE) (nicht-adjustierte Auswertung)**	**Schwere Hypoglykämien (SUE) (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)**
Alter	0,759	0,507	0,709	0,979	0,438	0,970	0,594	Not est.
Geschlecht	0,313	0,906	0,388	0,560	0,438	0,833	0,125	Not est.
Rasse	0,900	0,241	0,129	**0,024***	0,649	0,072	0,562	Not est.
Region	0,168	0,183	0,627	0,402	0,587	0,170	0,540	Not est.
OECD-Land	0,871	0,546	0,908	Not est.	0,978	0,767	0,745	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,417	0,734	0,079	0,119	**0,046***	**0,033***	0,192	Not est.
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts der Q-Statistik < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-388: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 3)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Allergische Reaktion	Reaktionen an der Injektionsstelle
Alter	**0,034***	0,780	0,813	0,309	0,812
Geschlecht	0,371	0,948	0,693	0,412	0,148
Rasse	0,404	0,517	0,910	0,244	0,567
Region	0,851	0,989	0,411	0,362	0,989
OECD-Land	0,554	0,630	0,139	0,425	0,560
HbA_{1c}-Kategorie	0,682	**0,035***	0,202	0,469	0,233
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts Q-Statistik < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-389: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 4)

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Lipodystrophie	Peripheres Ödem	Neoplasien	Medikationsfehler	Diabetische Retinopathie	Periphere Neuropathie	Hyperglykämie
Alter	1,000	0,050	0,345	0,707	0,112	0,929	0,846
Geschlecht	0,783	0,481	0,944	0,497	0,397	0,937	0,486
Rasse	1,000	0,347	0,784	1,000	0,471	0,770	0,285
Region	1,000	0,175	**0,044***	0,337	0,710	0,738	0,943
OECD-Land	1,000	0,250	0,585	1,000	0,186	0,603	0,984
HbA_{1c}-Kategorie	0,870	0,979	0,723	0,662	0,930	0,293	0,969
Anzahl OAD zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts Q-Statistik < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 82), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

4.3.1.3.2.10 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen

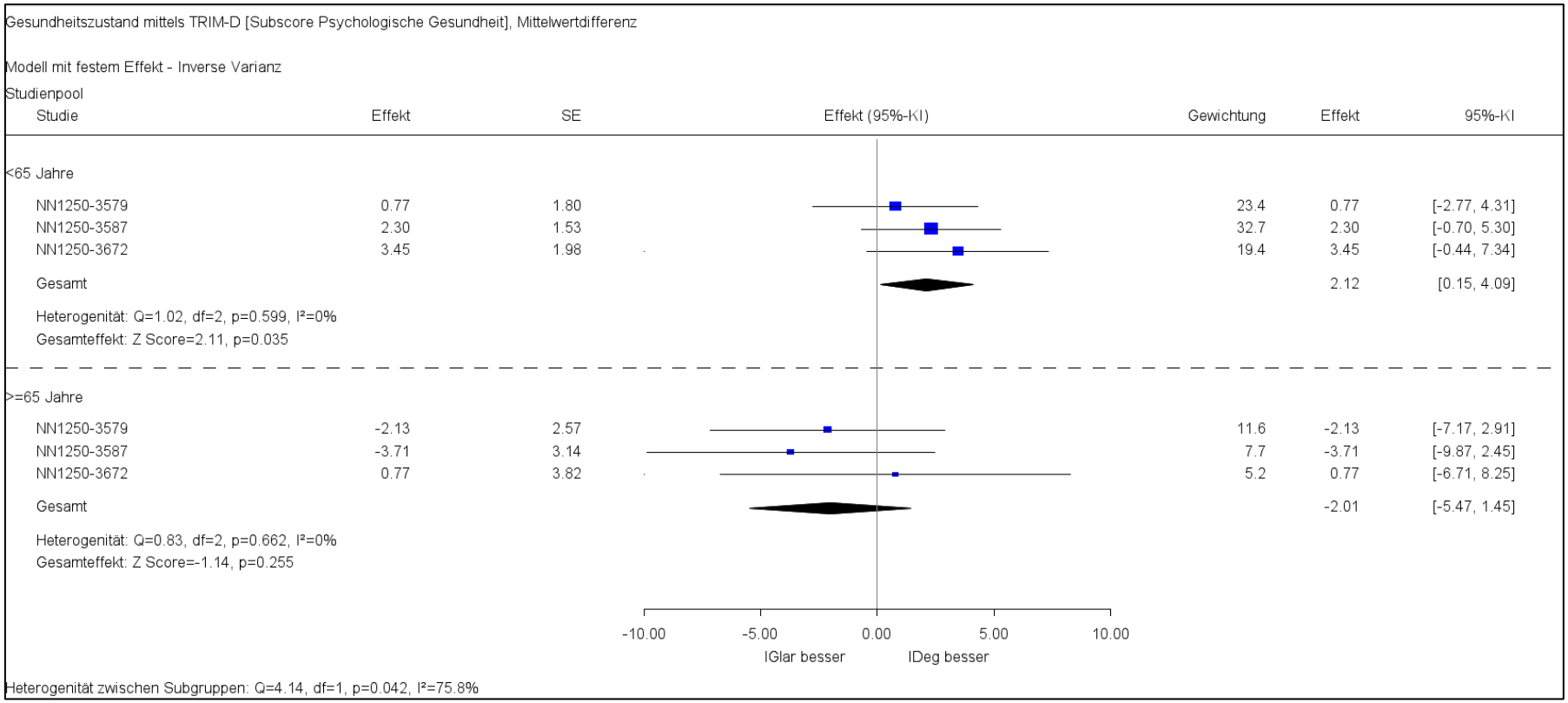


Abbildung 97: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (MWD) bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ mit einem p-Wert der Q-Statistik < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „< 65 Jahre“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten (MWD: 1,18 [-0,54;2,89], siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1), der Effektschätzer der Subgruppe „≥ 65 Jahre“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „≥ 65 Jahre“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

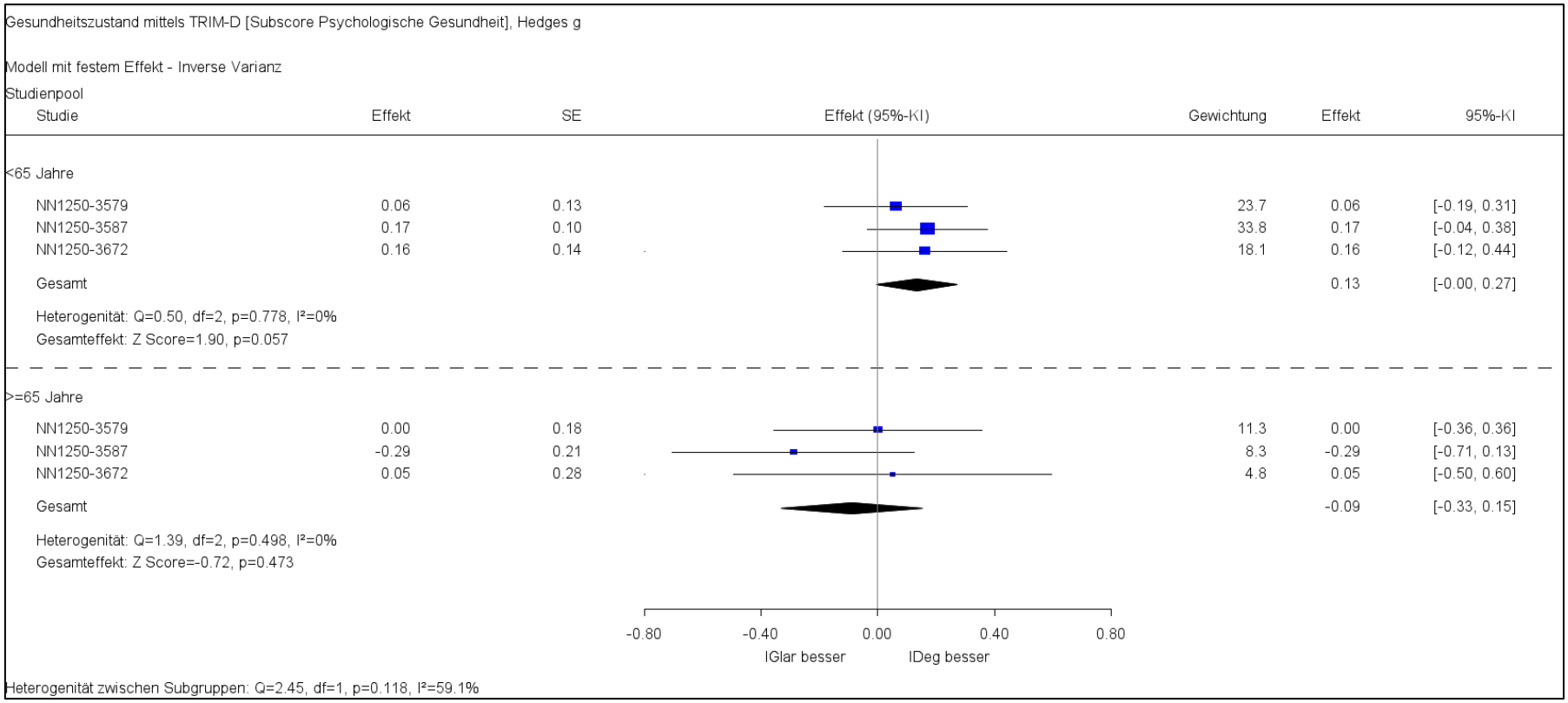


Abbildung 98: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (Hedges‘ g) bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“

Aufgrund des statistisch signifikanten Unterschieds zwischen Insulin degludec und Insulin glargin in der Subgruppe „< 65 Jahre“ zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (MWD) wurde eine Meta-Analyse für das Effektmaß Hedges‘ g durchgeführt. Diesbezüglich zeigte sich jedoch keine Heterogenität zwischen den Subgruppen des Merkmals „Alter“ (p-Wert der Q-Statistik = 0,118).

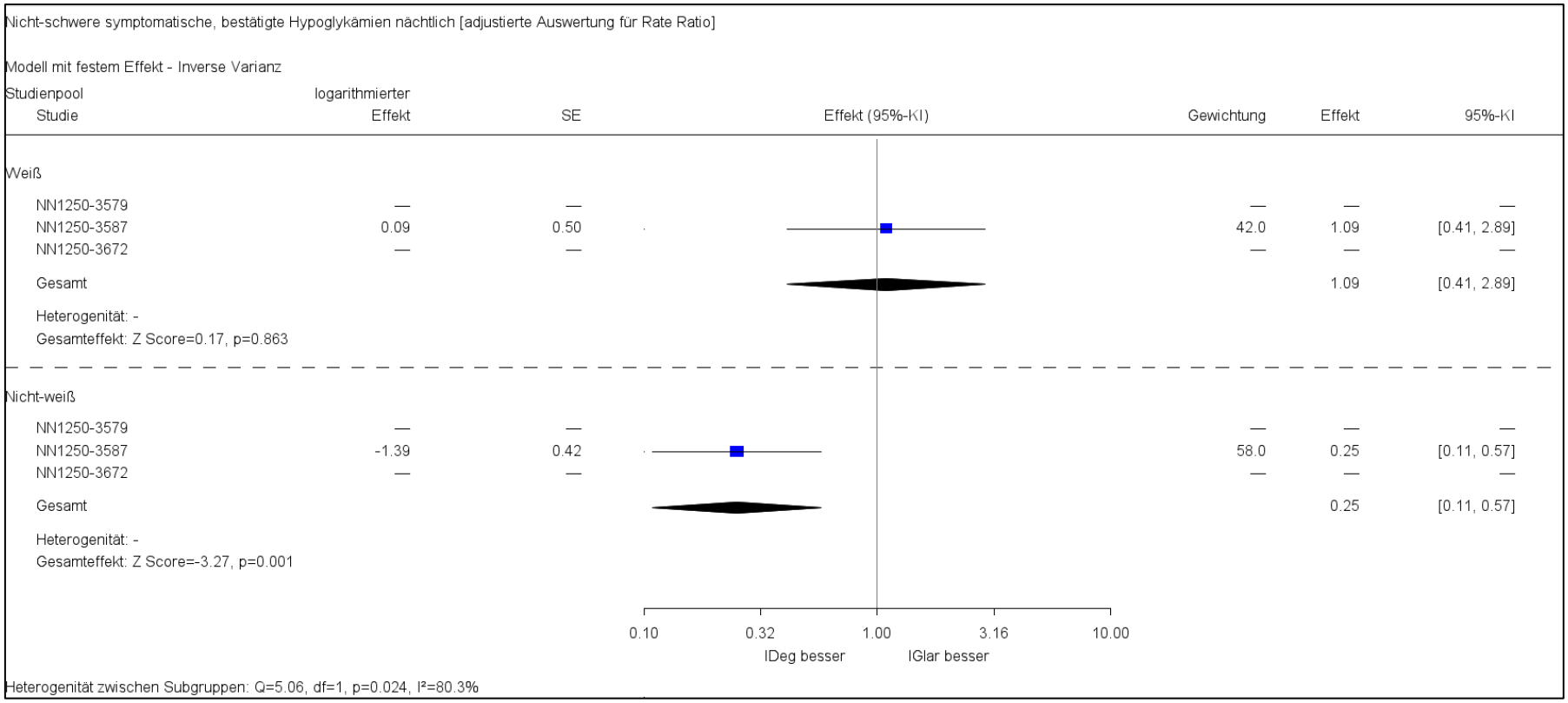


Abbildung 99: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio) bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Rasse“ mit einem p-Wert der Q-Statistik < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-weiß“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten (Rate Ratio: 0,52 [0,34;0,80], siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6.2.1), der Effektschätzer der Subgruppe „Weiß“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Weiß“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

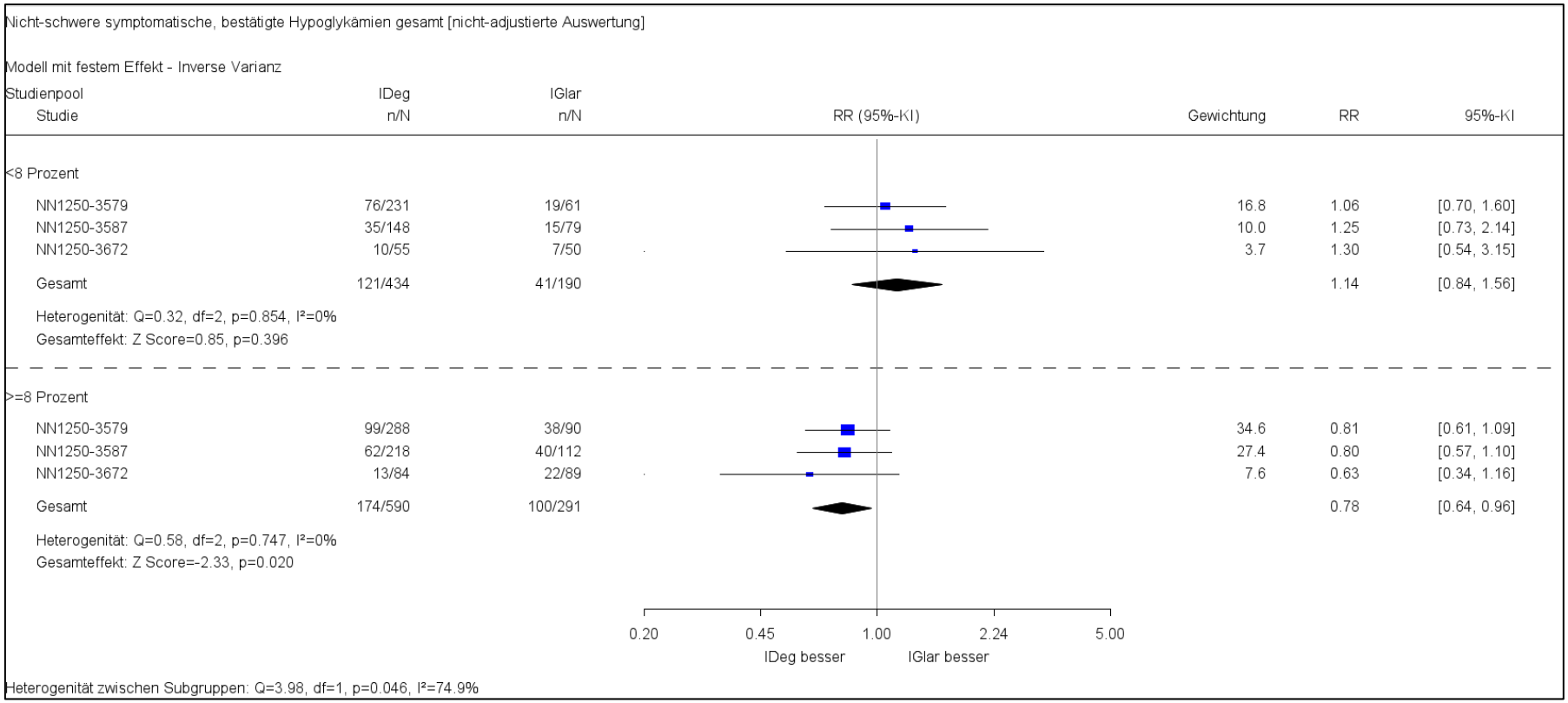


Abbildung 100: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (nicht-adjustierte Analyse) bezüglich des Subgruppenmerkmals „HbA_{1c}-Kategorie“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „HbA_{1c}-Kategorie“ mit einem p-Wert der Q-Statistik < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „≥ 8 %“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten (RR: 0,89 [0,75;1,06], siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6.3.1), der Effektschätzer der Subgruppe „< 8 %“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „< 8 %“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

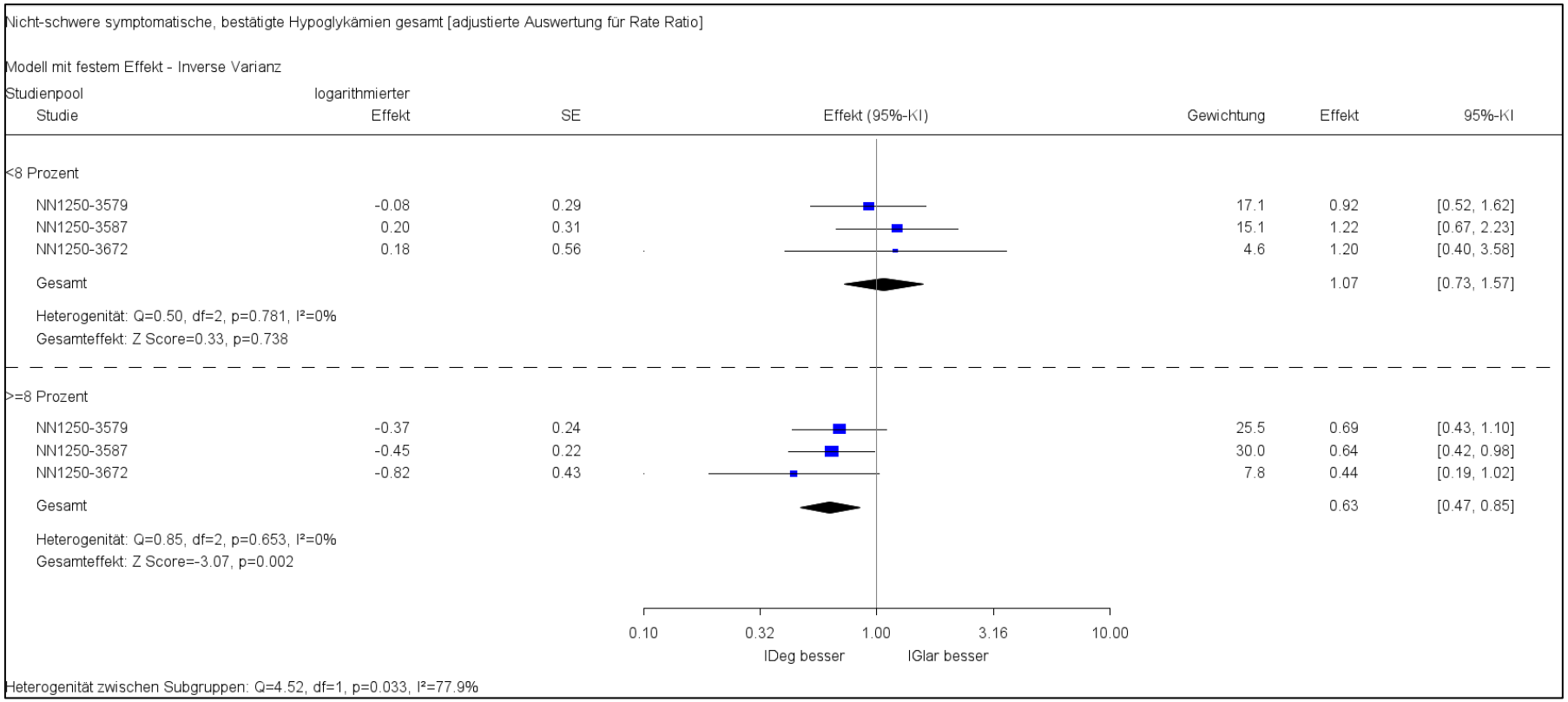


Abbildung 101: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio) bezüglich des Subgruppenmerkmals „HbA_{1c}-Kategorie“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „HbA_{1c}-Kategorie“ mit einem p-Wert der Q-Statistik < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „≥ 8 %“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten (Rate Ratio: 0,75 [0,59;0,94], siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6.3.1), der Effektschätzer der Subgruppe „< 8 %“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „< 8 %“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

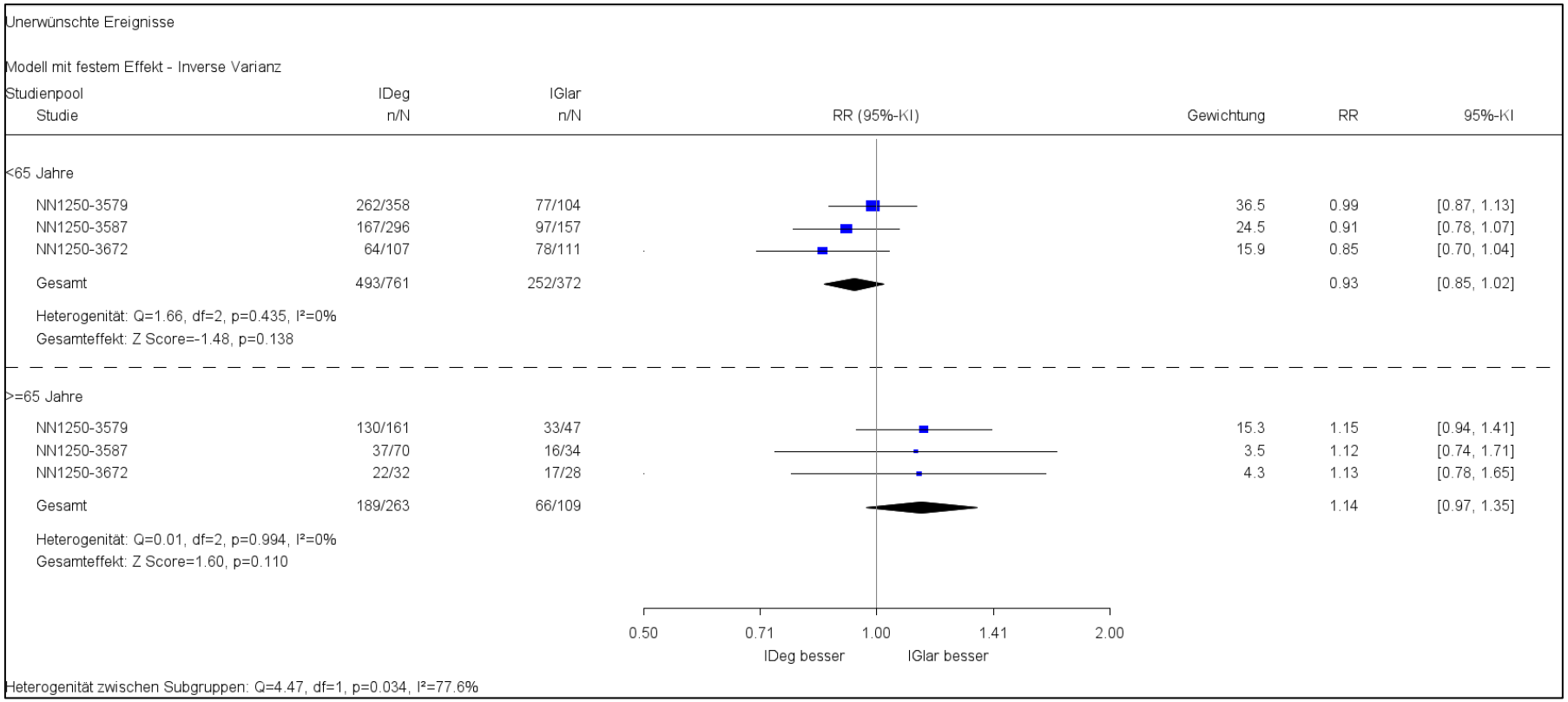


Abbildung 102: Meta-Analyse zum Endpunkt „Unterwünschte Ereignisse“ bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ mit einem p-Wert der Q-Statistik < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „< 65 Jahre“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten (RR: 0,98 [0,91;1,06], siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7.1), der Effektschätzer der Subgruppe „≥ 65 Jahre“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „≥ 65 Jahre“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

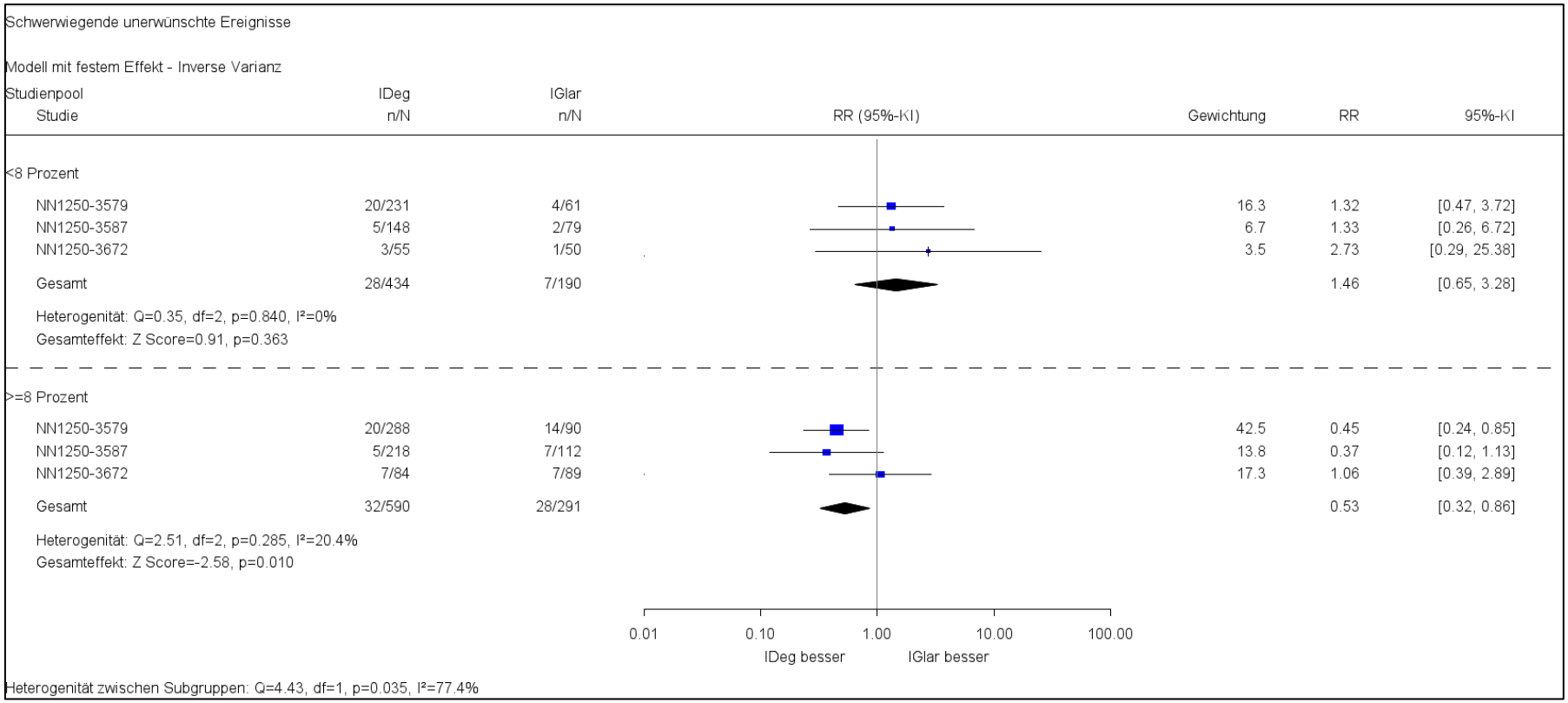


Abbildung 103: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bezüglich des Subgruppenmerkmals „HbA_{1c}-Kategorie“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „HbA_{1c}-Kategorie“ mit einem p-Wert der Q-Statistik < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „≥ 8 %“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten (RR: 0,72 [0,48;1,08], siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8.1), der Effektschätzer der Subgruppe „< 8 %“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „< 8 %“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

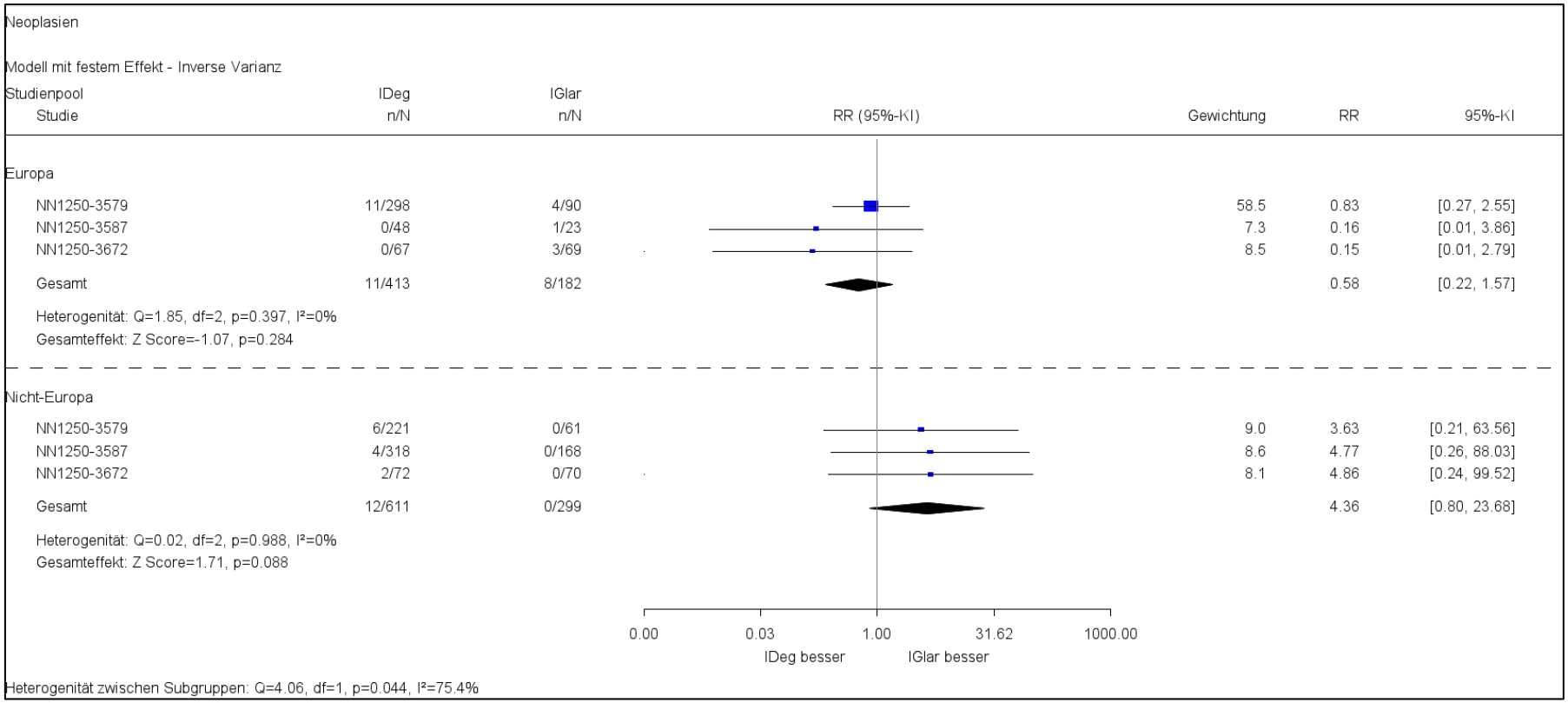


Abbildung 104: Meta-Analyse zum Endpunkt „Neoplasien“ bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Region“ mit einem p-Wert der Q-Statistik < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-Europa“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten (RR: 1,16 [0,50; 2,71], siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10.5.1), der Effektschätzer der Subgruppe „Europa“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Europa“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

In der folgenden Tabelle 4-2 werden die Ergebnisse der in Modul 4A dargestellten Einzelstudien zusammengefasst. Die Ergebnisse der in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Meta-Analyse werden in Tabelle 4-391 zusammengefasst

Tabelle 4-390: Einzelergebnisse nach Endpunkt pro Studie

Endpunkt/Studie[a]	**NN1250-3579** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***	**NN1250-3643** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***	**NN1250-3587** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation***	**NN1250-3672** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)				
Anzahl der Todesfälle	RR: Not est.; p = 0,2254	RR: 0,58 [0,05;6,37]; p = 0,5358	RR: Not est.; p = 0,3429	RR: Not est.; p = 1,0000
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)				
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität				
MACE[b]	RR: 2,62 [0,34;20,54]; p = 0,4700	RR: 2,33 [0,71;7,64]; p = 0,1663	RR: Not est.; p = 0,1180	RR: 1,50 [0,25;8,84]; p = 1,0000
Änderung des HbA_{1c}-Wertes	**MWD: 0,17 [0,03;0,31]; p = 0,0188** Hedges‘ g 0,12 [-0,08; 0,33]	MWD: 0,12 [-0,03;0,28]; p = 0,1266	MWD: -0,01 [-0,16;0,14]; p = 0,9013	MWD: 0,02 [-0,19;0,23]; p = 0,8773
Gesundheitszustand mittels TRIM-D				
TRIM-D: Subscore Tägliches Leben	MWD: 0,87 [-2,49;4,23]; p = 0,6110	nicht erhoben	MWD: 0,33 [-2,55;3,20]; p = 0,8237	MWD: -0,31 [-3,98;3,35]; p = 0,8674
TRIM-D: Subscore Psychologische Gesundheit	MWD: -0,17 [-3,06;2,72]; p = 0,9062	nicht erhoben	MWD: 1,19 [-1,51;3,89]; p = 0,3875	MWD: 3,11 [-0,36;6,59]; p = 0,0790
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36				
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden	MWD: -0,40 [-2,12;1,32]; p = 0,6452	MWD: 0,65 [-1,43;2,73]; p = 0,5409	MWD: 0,19 [-1,31;1,68]; p = 0,8059	MWD: 1,71 [-0,47;3,88]; p = 0,1246
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden	**MWD: 1,88 [0,56;3,21]; p = 0,0055** Hedges‘ g 0,31 [0,11;0,52]	**MWD: 1,88 [0,25;3,52]; p = 0,0242** Hedges‘ g 0,26 [-0,00;0,51]	MWD: 0,38 [-0,74;1,50]; p = 0,5027	MWD: 0,42 [-1,21;2,06]; p = 0,6114

Endpunkt/Studie[a]	**NN1250-3579** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***	**NN1250-3643** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***	**NN1250-3587** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation***	**NN1250-3672** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***
Verringerung von Nebenwirkungen				
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien				
tagsüber	RR: 0,90 [0,69;1,17]; p = 0,4826 Rate Ratio: 0,87 [0,60;1,26]; p = 0,4544	RR: 0,96 [0,78;1,19]; p = 0,7786 Rate Ratio: 0,96 [0,69;1,33]; p = 0,7933	RR: 1,01 [0,72;1,40]; p = 1,0000 Rate Ratio: 0,98 [0,66;1,45]; p = 0,9105	RR: 0,87 [0,50;1,51 ; p = 0,7404 Rate Ratio: 0,68 [0,33;1,40]; p = 0,2968
nächtlich	RR: 0,69 [0,45;1,06]; p = 0,0950 Rate Ratio: 0,57 [0,32;1,03]; p = 0,0625	RR: 0,77 [0,55;1,09]; p = 0,1586 **Rate Ratio:** **0,54 [0,32;0,88];** **p = 0,0143**	RR: 0,61 [0,36;1,02]; p = 0,0661 **Rate Ratio:** **0,46 [0,24;0,87];** **p = 0,0176**	RR: 0,67 [0,24;1,82]; p = 0,5970 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.
gesamt	RR: 0,89 [0,70;1,13]; p = 0,3823 Rate Ratio: 0,76 [0,53;1,09]; p = 0,1374	RR: 0,97 [0,80;1,18]; p = 0,7814 Rate Ratio: 0,81 [0,59;1,12]; p = 0,2075	RR: 0,92 [0,70;1,22]; p = 0,6165 Rate Ratio: 0,78 [0,55;1,12]; p = 0,1755	RR: 0,79 [0,48;1,30]; p = 0,4421 Rate Ratio: 0,61 [0,32;1,16]; p = 0,1326
Schwere Hypoglykämien (SUE)	RR: 0,29 [0,02;4,62]; p = 0,4002 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	RR: 0,87 [0,09;8,33]; p = 1,0000 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	RR: 0,52 [0,07;3,68]; p = 0,6098 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,04 [0,93;1,16]; p = 0,5228	RR: 1,01 [0,93;1,11]; p = 0,8142	RR: 0,94 [0,81;1,09]; p = 0,4713	RR: 0,91 [0,76;1,08]; p = 0,3141
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,65 [0,38;1,09]; p = 0,1373	RR: 0,93 [0,62;1,40]; p = 0,7049	RR: 0,58 [0,24;1,40]; p = 0,2277	RR: 1,25 [0,51;3,07]; p = 0,8082
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 2,04 [0,47;8,86]; p = 0,5442	RR: 1,53 [0,53;4,38]; p = 0,6253	RR: 0,52 [0,07;3,68]; p = 0,6098	RR: 1,00 [0,14;7,00]; p = 1,0000

Endpunkt/Studie[a]	**NN1250-3579** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***	**NN1250-3643** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***	**NN1250-3587** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation***	**NN1250-3672** ***mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation***
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Allergische Reaktion	RR: Not est.; p = 0,5796	RR: 0,87 [0,18;4,28]; p = 1,0000	RR: 0,26 [0,02;2,86]; p = 0,2717	RR: 3,00 [0,32;28,49]; p = 0,6223
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 0,63 [0,33;1,22]; p = 0,1668	RR: 0,62 [0,34;1,15]; p = 0,1365	RR: 1,83 [0,38;8,71]; p = 0,7252	RR: 1,00 [0,41;2,44]; p = 1,0000
Lipodystrophie	RR: 0,29 [0,02;4,62]; p = 0,4002	RR: 0,58 [0,05;6,37]; p = 0,5358	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: Not est.; p = 1,000
Peripheres Ödem	RR: 0,76 [0,27;2,09]; p = 0,5720	RR: 0,98 [0,46;2,12]; p = 1,0000	RR: 1,57 [0,16;14,95]; p = 1,0000	RR: 0,33 [0,04;3,17]; p = 0,6223
Neoplasien	RR: 1,24 [0,42;3,62]; p = 1,0000	RR: 0,97 [0,47;2,00]; p = 1,0000	RR: 2,09 [0,23;18,55]; p = 0,6649	RR: 0,67 [0,11;3,93]; p = 1,0000
Medikationsfehler	RR: Not est.; p = 1,000	RR: Not est.; p = 0,5796	RR: 0,52 [0,03;8,30]; p = 1,0000	RR: 2,33 [0,62;8,84]; p = 0,3347
Diabetische Retinopathie	RR: 0,44 [0,16;1,21]; p = 0,1179	RR: 0,78 [0,37;1,63]; p = 0,5224	RR: 0,93 [0,42;2,06]; p = 0,8324	RR: 0,50 [0,09;2,69]; p = 0,6841
Periphere Neuropathie	RR: 0,80 [0,36;1,76]; p = 0,6542	RR: 0,87 [0,44;1,74]; p = 0,6977	RR: 1,57 [0,32;7,68]; p = 0,7214	RR: 0,75 [0,17;3,29]; p = 1,0000
Hyperglykämie	RR: Not est.; p = 1,0000	RR: 3,20 [0,42;24,59]; p = 0,3162	RR: 1,57 [0,16;14,95]; p = 1,0000	RR: Not est.; p = 1,0000

a: Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert

b: Kombinierter Endpunkt (MACE) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“.

Alle Ergebnisse bezeichnen Insulin degludec (100 E/mL) (außer NN1250-3672: Insulin degludec 200 E/mL) vs. Insulin glargin (100 E/mL); statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind **fett** hervorgehoben.

Tabelle 4-391: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Meta-Analysen

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. IGlar; Meta-Analyse aus NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation), NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) und NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation**
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)	
Anzahl der Todesfälle	RR: 0,18 [0,03;1,13]; p = 0,067
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)	
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität	
MACE[a]	RR: 1,18 [0,35;4,04]; p = 0,788
Änderung des HbA_{1c}-Wertes	MWD: 0,07 [-0,02;0,17]; p = 0,117
Gesundheitszustand mittels TRIM-D	
TRIM-D: Subscore Tägliches Leben	MWD: 0,33 [-1,55;2,21]; p = 0,730
TRIM-D: Subscore Psychologische Gesundheit	MWD: 1,18 [-0,54;2,89]; p = 0,178
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36	
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden	MWD: 0,31 [-0,69;1,31]; p = 0,541
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden	**MWD[b]: 0,88 [0,12;1,64]; p = 0,023**
Verringerung von Nebenwirkungen	
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien	
tagsüber	RR: 0,93 [0,77;1,13]; p = 0,469 Rate Ratio: 0,89 [0,69;1,14]; p = 0,351
nächtlich	**RR: 0,65 [0,48 0,90]; p = 0,008** **Rate Ratio: 0,52 [0,34;0,80]; p = 0,003**
gesamt	RR: 0,89 [0,75;1,06]; p = 0,182 **Rate Ratio: 0,75 [0,59;0,94]; p = 0,015**

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. IGlar; Meta-Analyse aus NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation), NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation) und NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation**
Schwere Hypoglykämien (SUE)	RR: 0,43 [0,09;2,12]; p = 0,299 Rate Ratio und p-Wert der jeweiligen Studie: Not est.
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,98 [0,91;1,06]; p = 0,647
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,72 [0,48;1,08]; p = 0,114
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 1,17 [0,43;3,21]; p = 0,755
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
Allergische Reaktion	RR: 1,22 [0,29;5,08]; p = 0,788
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 0,81 [0,49;1,35]; p = 0,423
Lipodystrophie	RR: 0,79 [0,10;6,40]; p = 0,826
Peripheres Ödem	RR: 0,75 [0,32;1,76]; p = 0,503
Neoplasien	RR: 1,16 [0,50;2,71]; p = 0,728
Medikationsfehler	RR: 1,80 [0,59;5,47]; p = 0,301
Diabetische Retinopathie	RR: 0,67 [0,37;1,20]; p = 0,179
Periphere Neuropathie	RR: 0,88 [0,47;1,67]; p = 0,696
Hyperglykämie	RR: 1,16 [0,24;5,56]; p = 0,849
a: Kombinierter Endpunkt (MACE) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“. b: Die Meta-Analyse zu Hedges‘ g ist heterogen. Basierend auf dem Hedges‘ g der einzelnen Studien ergibt sich in der Gesamtschau kein klinisch relevanter Effekt. Statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind **fett** hervorgehoben.	

Subgruppenanalysen

In der Gesamtsicht ergaben sich aus den durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Ergebnisse, die darauf schließen ließen, dass die für die Gesamtpopulation postulierten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären. Damit kann davon ausgegangen werden, dass alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens für alle Patientengruppen gleichermaßen gelten.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-392: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-393: 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 4-394: 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 4-395: 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 4-396: Ergebnisse für <Endpunkt abx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.10.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-397: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-398: 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 4-399: 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 4.3.1.3.1.10.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-400: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.10.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

In die Nutzenbewertung des vorliegenden Anwendungsgebiets wurden insgesamt drei (bzw. inkl. Extensionsstudie vier) randomisierte, kontrollierte, multizentrische, davon eine doppelblinde, Studien (NN1250-3579/-3643, NN1250-3587, NN1250-3672) zum Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec gegenüber der zVT eingeschlossen und in einer Meta-Analyse (Studie NN 1250-3579, -3587 und -3672) zusammengefasst. Alle diese Studien entsprechen den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und wurden in Absprache mit den Zulassungsbehörden geplant und durchgeführt. Zur Beschreibung der Studien siehe Abschnitt 4.3.1.2.

Die oben genannten Studien mit Insulin degludec sind bezüglich ihres Designs für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt 4.3.1.2). Die mit diesen Studien durchgeführte Meta-Analyse entspricht der höchstmöglichen Evidenzstufe 1a gemäß G-BA Verfahrensordnung [4].

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene und für diejenigen Endpunkte, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied ergab und die folglich eine entsprechende Auswirkung auf die Ableitung des Zusatznutzens haben, als niedrig eingestuft (siehe Anhang 4-F). Es wurden nur valide und patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt.

„Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ wurden in den für die vorliegende Nutzenbewertung post-hoc durchgeführten Analysen wie folgt definiert: Hypoglykämien mit einem Plasmaglucosewert < 56 mg/dL oder Blutglucose < 50 mg/dL und gleichzeitig vorhandenen hypoglykämischen Symptomen. Dieser Schwellenwert liegt im Bereich vom G-BA akzeptierter Blutzuckergrenzwerte antidiabetischer Substanzen im AMNOG-Verfahren [26-28] und wurde u. a. im Nutzenbewertungsverfahren zu Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen [29] anerkannt. Die Kombination aus einem gemessenen niedrigen (siehe oben) Blutzuckerwert und gleichzeitig vorhandenen hypoglykämischen Symptomen erlaubt, auch in unverblindeten Studien, eine valide Aussage über das Risiko für das Auftreten einer nicht-schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämie unter den untersuchten Therapien zu treffen.

Die Grundlage für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ war die gleiche Operationalisierung wie von „nicht-schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien“ (Plasmaglucosewert < 56 mg/dL oder Blutglucose < 50 mg/dL und gleichzeitig vorhandene hypoglykämische Symptome), jedoch nur im in allen Insulin degludec-Studien a priori definierten Zeitraum von 00:01-05:59 Uhr (beide Erhebungszeiten inkl.). Der gewählte Zeitraum von 00:01-05:59 Uhr (beide Erhebungszeiten inkl.) stellt einen klar definierten, v. a. für internationale Studien adäquat gewählten und zwischen verschiedenen Studien vergleichbaren Zeitraum dar, der a priori festgelegt wurde. Die Verwendung einer Operationalisierung für nächtliche Hypoglykämien über den Zeitraum 00:01-05:59 Uhr kann als valide betrachtet werden (weitere Details zur Validität des Zeitraums siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

Für die Auswertungen von kardiovaskulären Ereignissen (MACE) der Studien NN1250-3579, -3643, -3587, -3672 wurden CV EAC-bewertete Ereignisse herangezogen. Durch den Einsatz des CV EAC ergibt sich für diesen Endpunkt eine hohe Validität.

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Es wurden nur valide und patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Für alle Endpunkte wurde eine adäquate Operationalisierung umgesetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

Es zeigen sich keine wesentlichen Abweichungen in den Ergebnissen zwischen den einzelnen eingeschlossenen Studien und den Ergebnissen der Meta-Analyse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3).

Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der dargestellten Endpunkte. Aus den durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise darauf, dass die für die zu bewertende Studienpopulation postulierten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Es liegen weiterhin keine Hinweise vor, dass die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (siehe Abschnitt 4.4.2.1).

Somit bieten die im vorliegenden Anwendungsgebiet berücksichtigten Studien eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte eine hohe Validität. Da die Studien in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden konnten und somit Ergebnisse der höchstmöglichen Evidenzstufe 1a vorliegen, werden für statistisch signifikante Ergebnisse Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet.

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.

4.4.2.1 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Überprüfung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde eine Reihe von Subgruppenanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. 4.3.1.3.2). Die diesbezüglich relevanten Subgruppenmerkmale (Ausprägungen) waren

- Rasse (weiß vs. nicht-weiß)
- Region (Europa vs. Nicht-Europa)
- OECD-Land (ja vs. nein)

Hierdurch wurden sowohl ethnische (Rasse) als auch rein regionale (Region) und versorgungsbezogene bzw. politische (OECD-Land) Aspekte berücksichtigt, sodass eine multidimensionale Überprüfung der Übertragbarkeit erfolgte.

Im Rahmen der IQWIG Leitlinienrecherche für die DMP Diabetes Typ 1 [51] und Diabetes Typ 2 [99] wird davon ausgegangen, dass die Gesundheitssysteme der Mitgliedsstaaten der OECD vergleichbar und die Ergebnisse der klinischen Studien für die Teilnehmer aus den OECD-Ländern übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext sind:

„Es sollen Leitlinien recherchiert und ausgewählt werden, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Werden für Leitliniensynopsen neben nationalen auch internationale Leitlinien recherchiert, wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass Leitlinien aus Mitgliedsstaaten der OECD von besonderer Relevanz sind. Die OECD umfasst derzeit 35 überwiegend europäische Länder (siehe Kapitel A10), die untereinander zahlreiche Abstimmungen zu fast allen Politikbereichen vornehmen [100]. Neben einem im globalen Vergleich hohen Pro-Kopf-Einkommen verfügen diese Mitgliedsländer jeweils über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Seit 2003 wird eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren der gesundheitlichen Versorgung innerhalb der OECD (Health Care Quality Indicators Project [HCQI]) angestrebt [101]. Für den Bericht werden daher Leitlinien aus Ländern dieser Organisation berücksichtigt.“

Zu den OECD-Mitgliedsstaaten gehören: Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Island, Israel, Italien, Japan, Kanada, Litauen, Luxemburg, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Republik Korea, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn und die Vereinigten Staaten von Amerika.

Aus den durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich bezüglich der oben genannten Subgruppenmerkmale keine relevanten Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Somit liegen keinerlei Hinweise vor, dass die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären. Die Vorteile einer Therapie mit Insulin degludec gegenüber der zVT sind somit ebenfalls für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im deutschen Versorgungskontext uneingeschränkt zu erwarten.

4.4.2.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

In der folgenden Tabelle 4-401 werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß gegenüber der zVT *Humaninsulin + Metformin* zusammengefasst. Für den Nachweis des Zusatznutzens zieht Novo Nordisk Insulinanaloga als Insulinkomponente der zVT heran (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.4).

Tabelle 4-401: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Meta-Analysen sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3579, NN1250-3672 (jeweils *mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*), und NN1250-3587 (*mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Wahrscheinlichkeit**
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)			
Anzahl der Todesfälle	RR: 0,18 [0,03;1,13]; p = 0,067	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)			
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität			
MACE[a]	RR: 1,18 [0,35;4,04]; p = 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Änderung des HbA_{1c}-Wertes	MWD: 0,07 [-0,02;0,17]; p = 0,117	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Gesundheitszustand mittels TRIM-D			
TRIM-D: Subscore Tägliches Leben	MWD: 0,33 [-1,55;2,21]; p = 0,730	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
TRIM-D: Subscore Psychologische Gesundheit	MWD: 1,18 [-0,54;2,89]; p = 0,178	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36			
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden	MWD: 0,31 [-0,69;1,31]; p = 0,541	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden	MWD[b]**: 0,88 [0,12;1,64]; p = 0,023**	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3579, NN1250-3672 (jeweils *mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*), und NN1250-3587 (*mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Wahrscheinlichkeit**
Verringerung von Nebenwirkungen			
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien			
tagsüber	RR: 0,93 [0,77;1,13]; p = 0,469 Rate Ratio: 0,89 [0,69;1,14]; p = 0,351	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
nächtlich	**RR: 0,65 [0,48;0,90]; p = 0,008** **Rate Ratio: 0,52 [0,34;0,80]; p = 0,003**	**geringer Zusatznutzen**	**Beleg**
gesamt	RR: 0,89 [0,75;1,06]; p = 0,182 **Rate Ratio: 0,75 [0,59;0,94]; p = 0,015**	**geringer Zusatznutzen**	**Beleg**
Schwere Hypoglykämien (SUE)	RR: 0,43 [0,09;2,12]; p = 0,299 Rate Ratio und p-Wert der jeweiligen Studie: Not est.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,98 [0,91;1,06]; p = 0,647	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,72 [0,48;1,08]; p = 0,114	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 1,17 [0,43;3,21]; p = 0,755	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Allergische Reaktion	RR: 1,22 [0,29;5,08]; p = 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 0,81 [0,49;1,35]; p = 0,423	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Lipodystrophie	RR: 0,79 [0,10;6,40]; p = 0,826	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Peripheres Ödem	RR: 0,75 [0,32;1,76]; p = 0,503	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Neoplasien	RR: 1,16 [0,50;2,71]; p = 0,728	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Medikationsfehler	RR: 1,80 [0,59;5,47]; p = 0,301	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3579, NN1250-3672 (jeweils *mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*), und NN1250-3587 (*mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation*)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Wahrscheinlichkeit**
Diabetische Retinopathie	RR: 0,67 [0,37;1,20]; p = 0,179	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Periphere Neuropathie	RR: 0,88 [0,47;1,67]; p = 0,696	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hyperglykämie	RR: 1,16 [0,24;5,56]; p = 0,849	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

a: Kombinierter Endpunkt (MACE) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“.

b: Die Meta-Analyse zu Hedges‘ g ist heterogen. Basierend auf dem Hedges‘ g der einzelnen Studien ergibt sich in der Gesamtschau kein klinisch relevanter Effekt.

Statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind **fett** hervorgehoben.

Bezüglich folgender Endpunkte zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Insulin degludec gegenüber der zVT [20]:

- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich
  - Meta-Analyse: RR: 0,65 [0,48;0,90], p = 0,008 bzw. Rate Ratio: 0,52 [0,34;0,80], p = 0,003
- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt
  - Meta-Analyse: Rate Ratio: 0,75 [0,59;0,94], p = 0,015
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore der Domäne körperliches Wohlbefinden): Mittelwertdifferenz: 0,88 [0,12;1,64], p = 0,023. Die Meta-Analyse zu Hedges‘ g ist heterogen. Basierend auf dem Hedges‘ g der einzelnen Studien ergibt sich in der Gesamtschau kein klinisch relevanter Effekt.

Für alle sonstigen betrachteten Endpunkte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und der zVT, insbesondere mit Hinblick auf die Senkung des HbA_{1c}-Wertes.

Aus den durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich keine relevanten Effektmodifikationen.

Alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten sowohl für alle Patientengruppen gleichermaßen als auch für den deutschen Versorgungskontext.

Benötigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin, um eine adäquate Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von diabetischen Folgekomplikationen zu erreichen, ist diese Insulintherapie alternativlos. Eine adäquate Blutzuckereinstellung zur Vermeidung von Folgeerkrankungen bei einem gleichzeitig möglichst geringen Risiko für Hypoglykämien zu erreichen, ist eine der größten Herausforderungen bei der Insulinbehandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. „Die Vermeidung von Hypoglykämien hat in den letzten Jahren einen viel höheren Stellenwert erlangt“ [99]. Im klinischen Versorgungsalltag trägt jede, auch nicht-schwere, Hypoglykämie zu einer weiteren Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei. Das kann unter anderem auf das Auftreten von Arrhythmien, die durch Hypoglykämien begünstigt werden, zurückgeführt werden.

[20] Aus Gründen der Lesbarkeit wird auf die Angabe der herangezogenen Subpopulation (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) verzichtet.

Rezidivierende Hypoglykämien stellen ein erhöhtes Risiko für den Patienten dar: Das wiederholte Auftreten von nicht-schweren Hypoglykämien ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Progression zu schweren Hypoglykämien und für die Entwicklung von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, durch die sich das Risiko, in Zukunft weitere Hypoglykämien zu erleiden, um ein Vielfaches erhöht.

Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien stellen ein separat zu betrachtendes patientenrelevantes Ereignis dar. Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann dieser in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden. Dies steht im Gegensatz zu nächtlich auftretenden Hypoglykämien, bei denen der Patient einer Hypoglykämie praktisch ausgeliefert ist und keine Möglichkeit hat, angemessen zu reagieren. Bei einer gleichzeitig vorliegenden gestörten physiologischen Gegenreaktion kann zudem der Aufwachreiz beeinträchtigt sein. Demzufolge ist der Patient einer nächtlichen Hypoglykämie umso länger ausgesetzt [30]. Hypoglykämien sind per se bereits mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [102-105], wobei dies noch ausgeprägter auf nächtliche Hypoglykämien zutrifft. Vor allem nachts erhöhen asymptomatische Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Arrhythmie-Raten, insbesondere ventrikuläre Rhythmusstörungen [30, 37]. Zwei wichtige Faktoren für die Entstehung von nächtlichen Hypoglykämien sind der physiologische circadiane Insulinbedarf und die Variabilität der Insulinwirkung. In der Nacht sind Schwankungen des Insulinbedarfs ausgeprägter als tagsüber [31] und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen [32, 33]. Um die Sicherheit eines lang wirksamen Basalinsulins mit Hinblick auf die Nebenwirkung „Hypoglykämie“ zu untersuchen, ist daher das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien besonders zu berücksichtigen (für Details siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2).

Aufgrund der oben beschriebenen Gefahren, mit denen Hypoglykämien einhergehen, sieht die NVL das Vermeiden von Hypoglykämien als oberstes Ziel einer antidiabetischen Therapie an: „Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld […]. Daher muss das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von Hypoglykämien sein“ [11].

Unter Insulin degludec traten gegenüber der zVT statistisch signifikant weniger „nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (nächtlich und gesamt)“ auf (Tabelle 4-401). Bezüglich der HbA_{1c}-Senkung hat sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und der zVT gezeigt.

Die Reduktion „nicht-schwerer symptomatischer, bestätigter (rezidivierender) Hypoglykämien (nächtlich und gesamt)“ bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung in der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse stellt gemäß AM-NutzenV [3] eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar.

Somit ergibt sich aufgrund der im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführten Meta-Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber der zVT bezüglich der Endpunkte „**nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich und gesamt“, bei vergleichbarer HbA1c-Senkung.**

Dem konsistent in der Nutzendimension Nebenwirkungen gezeigten Zusatznutzen steht in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder Schaden gegenüber.

In der **Gesamtschau** ergibt sich für Insulin degludec bei Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT.

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 4-402: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	Beleg für einen geringen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[21], Molenberghs 2010[22]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[23]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

[21] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[22] *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.*
[23] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

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 2006[24]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-403: Liste der eingeschlossenen Studien mit zugehörigen Quellen

Studie	Studienbericht	Studienregistereintrag	Publikation
NN1250-3579	[75]	[54-61]	[55, 76]
NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)	[77]	[54, 55, 62-66]	[55, 78, 79]
NN1250-3587	[80]	[67-69]	[81, 82]
NN1250-3672	[83]	[70-74]	[84, 85]

Studien- und anwendungsgebiet übergreifende Sammlung aller für die vorliegende Nutzenbewertung post-hoc durchgeführten Analysen inkl. Subgruppenanalysen: [106]

4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß§ 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-130/131. 2017.
2. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Tresiba® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen, 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: Juli 2018). 2018. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 11.09.2018.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2017. Adresse: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
4. 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 am 16. März 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1 in Kraft getreten am 5. Juli 2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.

5. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Stand: 14.05.2012. 2012. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf. Aufgerufen am: 22.11.2018.
6. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC medicine. 2010;8:18.
7. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Bmj. 2010;340:c869. Epub 2010/03/25.
8. Novo Nordisk A/S. Cardiovascular Event Committee Charter. 2009.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2791/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. 2013. Adresse: http://www.aezq.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
12. Badenhoop K, Ramos-Lopez E, Weyrich P. Klassifikation und Genetik. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 51-61.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-03. Version 1.1. Stand: 26.2.2009. 2009. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04. Version 1.0. Stand: 15.12.2005. 2005. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
15. Brod M, Hammer M, Christensen T, Lessard S, Bushnell DM. Understanding and assessing the impact of treatment in diabetes: the Treatment-Related Impact Measures for Diabetes and Devices (TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device). Health Qual Life Outcomes. 2009;7:83.
16. Brod M, Christensen T, Hammer M, Busk AK, Bushnell DM. Examining the ability to detect change using the TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device measures. Quality

of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2011;20(9):1513-8.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-214. 2017.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin glargin/Lixisenatid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A18-16_Insulin-glargin-Lixisenatid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf. Aufgerufen am: 17.09.2018.
19. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Medical care. 1996;34(3):220-33.
20. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Medical care. 1992;30(6):473-83.
21. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. Bmj. 1992;305(6846):160-4.
22. Ellert U, Kurth BM. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2004;47(11):1027-32.
23. Jacobson AM, de Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. Diabetes Care. 1994;17(4):267-74.
24. Nerenz DR, Repasky DP, Whitehouse FW, Kahkonen DM. Ongoing assessment of health status in patients with diabetes mellitus. Medical care. 1992;30(5 Suppl):MS112-24.
25. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes Care. 2005;28:2948-61. Epub 25.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV - Empagliflozin. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf. Aufgerufen am: 18.09.2018.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albiglutid. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3159/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_TrG.pdf. Aufgerufen am: 18.09.2018.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB

V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet). 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2309/2015-08-20_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG-2015-03-01-D-158_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 12.09.2018.

30. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. Diabetes. 2014;63(5):1738-47.
31. Ruan Y, Thabit H, Leelarathna L, Hartnell S, Willinska ME, Dellweg S, et al. Variability of Insulin Requirements Over 12 Weeks of Closed-Loop Insulin Delivery in Adults With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(5):830-2.
32. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2003;9:530-43.
33. Brunton SA. Nocturnal hypoglycemia: answering the challenge with long-acting insulin analogs. MedGenMed : Medscape general medicine. 2007;9(2):38. Epub 2007/10/24.
34. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):963-8.
35. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2001;24(11):1888-93. Epub 2001/10/27.
36. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoRapid® (Stand: April 2018). 2018. Adresse: http://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 11.09.2018.
37. Graveling AJ, Frier BM. The risks of nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2017;133:30-9.
38. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2017;40(12):1631-40.
39. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. J Diabetes Sci Technol. 2013;7(2):562-78.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß§ 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-075. 2014.
41. Novo Nordisk. Reports of Analyses of Data from More than One Study. Insulin degludec. 5.3.5.3 Meta-analysis of Hypoglycaemic Episodes. 2011.
42. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Lantus® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone, SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: April 2018). 2018. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 11.09.2018.
43. European Medicines Agency. CHMP assessment report. Tresiba. International non-proprietary name: insulin degludec (20. September 2012). 2012. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tresiba-epar-public-assessment-report_en.pdf. Aufgerufen am: 22.11.2018.

44. European Medicines Agency. Scientific discussion Lantus. 2005. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/lantus-epar-scientific-discussion_en.pdf. Aufgerufen am: 22.11.2018.
45. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. Diabetes. 2008;57(12):3169-76.
46. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2009;301(15):1565-72.
47. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2240-7.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017. Adresse: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
49. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonised tripartite guideline studies in support of special populations: Geriatrics E7 1993. Adresse: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf. Aufgerufen am: 18.09.2018.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-778/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid.pdf. Aufgerufen am: 18.09.2018.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 1. Vorbericht. Auftrag: V16-02. Version: 1.0 Stand: 26.02.2018. 2018. Adresse: https://iqwig.de/download/V16-02_Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-1_Vorbericht_V1-0.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Berichtsplan. Version: 1.0 (Stand 08.08.2018). 2018. Adresse: https://www.iqwig.de/download/V18-01_Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-2_Berichtspl....pdf. Aufgerufen am: 06.09.2018.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Insulin degludec. Stand: 16.10.2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
54. Clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes (BEGIN™). Study results. 2018. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00982644. Aufgerufen am: 25.09.2018.
55. Clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes (BEGIN™). Study details. 2018. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00982644. Aufgerufen am: 25.09.2018.
56. ICTRP WHO. A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and

qualifying for more intensified treatment. EUCTR2008-005776-27-DE. 2013. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005776-27-DE. Aufgerufen am: 25.09.2018.

57. ICTRP WHO. A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment. EUCTR2008-005776-27-CZ. 2012. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005776-27-CZ. Aufgerufen am: 25.09.2018.
58. EU Clinical Trials Register. A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment. Results. 2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2008-005776-27/1/6409. Aufgerufen am: 25.09.2018.
59. EU Clinical Trials Register. A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment. 2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-005776-27. Aufgerufen am: 25.09.2018.
60. Pharmnet.Bund. A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment. Ergebnisbericht. 2014. Adresse: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2709883-1-0-0B1898-20140423150459.pdf. Aufgerufen am: 25.09.2018.
61. Pharmnet.Bund. A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment. 2008-005776-27. 2018. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 25.09.2018.
62. ICTRP WHO. An extension trial to NN1250-3579 comparing safety and efficacy of NN1250 plus OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes - BEGIN™: ONCE LONG. EUCTR2009-015754-38-FR. 2012. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015754-38-FR. Aufgerufen am: 25.09.2018.
63. EU Clinical Trials Register. An extension trial to NN1250-3579 comparing safety and efficacy of NN1250 plus OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes. Results. 2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2009-015754-38/1/6408. Aufgerufen am: 25.09.2018.

64. EU Clinical Trials Register. An extension trial to NN1250-3579 comparing safety and efficacy of NN1250 plus OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes. 2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-015754-38. Aufgerufen am: 25.09.2018.
65. Pharmnet.Bund. An extension trial to NN1250-3579 comparing safety and efficacy of NN1250 plus OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes. Ergebnisbericht. 2014. Adresse: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2709883-1-0-5A4AD6-20140423155007.pdf. Aufgerufen am: 25.09.2018.
66. Pharmnet.Bund. An extension trial to NN1250-3579 comparing safety and efficacy of NN1250 plus OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes. 2009-015754-38. 2018. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 25.09.2018.
67. Clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes (BEGIN™). Study results. 2017. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01849289. Aufgerufen am: 25.09.2018.
68. Clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes (BEGIN™). Study details. 2017. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01849289. Aufgerufen am: 25.09.2018.
69. ICTRP WHO. A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes BEGIN™. NCT01849289. 2017. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849289. Aufgerufen am: 25.09.2018.
70. Clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes (BEGIN™). Study results. 2017. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01068665?term=NCT01068665&rank=1&sect=X01256. Aufgerufen am: 25.09.2018.
71. Clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes (BEGIN™). Study details. 2017. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01068665. Aufgerufen am: 25.09.2018.
72. ICTRP WHO. A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EUCTR2009-010662-28-IE. 2012. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010662-28-IE. Aufgerufen am: 25.09.2018.
73. EU Clinical Trials Register. A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. Results. 2010. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2009-010662-28/1/6424. Aufgerufen am: 25.09.2018.
74. EU Clinical Trials Register. A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. 2010. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-010662-28. Aufgerufen am: 25.09.2018.
75. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3579 - A 52-week Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre, Multinational Treat-to-target Trial Comparing the Efficacy and Safety of NN1250 and Insulin Glargine, Both Injected Daily in Combination With Oral Anti-diabetic Drugs (OADs), in Subjects With Type

2 Diabetes Mellitus Currently Treated With OADs and Qualifying for More Intensified Treatment (BEGIN™: Once Long). 2011.

76. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). Diabetes Care. 2012;35:2464-71. Epub 09.
77. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3643 - An Extension Trial to NN1250-3579 Comparing Safety and Efficacy of NN1250 Plus OAD(s) with Insulin Glargine Plus OAD(s) in Type 2 Diabetes (BEGIN™: Once Long). 2013.
78. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Skjoth TV, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: A 2-year randomized, treat-to-target trial. Diabet Med. 2013;30(11):1298-304.
79. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Wolden ML, Rana A, et al. Health status and hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine: A 2-year trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014;16(9):869-72.
80. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3587 - A trial comparing efficacy and safety of insulin degludec and insulin glargine in insulin naïve subjects with type 2 diabetes A 26-week, multinational, randomised, open-label, two-arm, parallel-group, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec once daily (OD) and insulin glargine OD both in combination with metformin in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on oral antidiabetic drugs (OADs); Trial phase: 3a (BEGIN™: ONCE). 2014.
81. Pan C, Gross JL, Yang W, Lv X, Sun L, Hansen CT, et al. A Multinational, Randomized, Open-label, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Drugs in R and D. 2016;16(2):239-49.
82. Mu YM, Guo LX, Li L, Li YM, Xu XJ, Li QM, et al. [The efficacy and safety of insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive subjects with type 2 diabetes: results of a Chinese cohort from a multinational randomized controlled trial]. Zhonghua nei ke za zhi. 2017;56(9):660-6. Epub 2017/09/06.
83. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3672 - A Trial Comparing Efficacy and Safety of NN1250 and Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes Comparison of NN1250 with Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes (BEGIN™) (BEGIN™: LOW VOLUME) 2011.
84. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. Diabetes Care. 2013;36:2536-42. Epub 30.
85. Shestakova MV, Antciferov MB, Maiorov AY, Ruyatkina LA, Suplotova LA, Dogadin SA, et al. Insulin degludec: a new basal insulin analogue with an ultra-long duration of action. Safety and efficacy in Russian patients with diabetes. Diabetes mellitus. 2015;18(4):130-41.
86. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung von Insulin degludec nach § 35a Abs. 1 i. v. m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO. 2018.

Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3225/2018-02-15_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_erneute-Nutzenbewertung.pdf. Aufgerufen am: 09.07.2018.

87. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten (Stand: April 2017). 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 11.09.2018.
88. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3579 - Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 2011.
89. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Stand: 02.2008. 2008. Adresse: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
90. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3643 - Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 2013.
91. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 18.09.2018.
92. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3587 - Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 2014.
93. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3672 - Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 2011.
94. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367(4):319-28.
95. Punthakee Z. et al. Outcome reduction with an initial glargine intervention and legacy effects (ORIGINALE). European Association for the Study of Diabetes 2014 Meeting; September 18, 2014; Vienna, Austria. Abstract 1270; Abstracts of the 50th EASD Annual Meeting. Diabetologia. 2014;57(1):S 516.
96. Juhaeri J, Gao S, Dai WS. Incidence rates of heart failure, stroke, and acute myocardial infarction among Type 2 diabetic patients using insulin glargine and other insulin. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2009;18(6):497-503.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2010. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM -RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen. Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1,2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB VAnlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Nummer 33 und 33a. 2013. Adresse: www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_TrG.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
99. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag: V16-02. Version:

1.0. Stand: 13.07.2018. 2018. Adresse: https://iqwig.de/download/V16-02-Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-1_Abschlussb....pdf. Aufgerufen am: 12.09.2018.

100. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Secretary-General's report to ministers 2016, OECD Publishing, Paris. 2016. Adresse: https://www.oecd-ilibrary.org/secretary-general-s-report-to-ministers-2016_5jm0qgfcrw9v.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpublication%2Fsg_report-2016-en&mimeType=pdf. Aufgerufen am: 12.09.2018.

101. Mattke S, Kelley E, Scherer P, Hurst J, Lapetra MLG, HCQI Expert Group Members. Health Care Quality Indicators Project: Initial Indicators Report, OECD Health Working Papers, No. 22, OECD Publishing, Paris. 2006. Adresse: https://www.oecd-ilibrary.org/health-care-quality-indicators-project_5l9t19p99tmv.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpaper%2F481685177056&mimeType=pdf. Aufgerufen am: 12.09.2018.

102. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. Bmj. 2013;347:f4533.

103. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. Diabetes Care. 2015;38(2):316-22.

104. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of internal medicine. 1999;246:299-307.

105. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 1992;9:536-41.

106. Novo Nordisk Pharma GmbH. Nachauswertungen zur Nutzenbewertung von Tresiba®. 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[25]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[25] 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	04. Sept. 2018
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 6.4.b) (Cochrane Handbook)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Tresiba [Title/Abstract]	12
2	siba [Title/Abstract]	75
3	Degludec [Title/Abstract]	428
4	Ideg [Title/Abstract]	116
5	insulin degludec [Supplementary Concept]	222
6	NN1250 [ALL] OR "NN 1250" [ALL] OR NN-1250 [ALL] OR 844439-96-9 [ALL] OR "insulin 454" [ALL] OR insulin454 [ALL] OR insulin-454 [ALL] OR "NNC 0100-0454" [ALL] OR "NNC 0100 0454" [ALL] OR "NNC0100 0454" [ALL] OR NNC01000454 [ALL]	10
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	534
8	randomized controlled trial [pt]	467.699
9	controlled clinical trial [pt]	555.455
10	randomized [tiab]	453.466
11	placebo [tiab]	196.583
12	clinical trials as topic [mesh: noexp]	184.608
13	randomly [tiab]	296.904
14	trial [ti]	186.551
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1.177.103
16	animals [mh] NOT humans [mh]	4.491.147
17	#15 NOT #16	1.083.741
18	#7 AND #17	163

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid SP
Datum der Suche	04. Sept. 2018
Zeitsegment	1974 bis 31. Aug. 2018
Suchfilter	Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Tresiba.ti,ab.	33
2	siba.ti,ab.	87
3	Degludec.ti,ab.	1.015
4	Ideg.ti,ab.	480
5	exp insulin degludec/	1.163
6	(NN1250 OR "NN 1250" OR NN-1250 OR 844439-96-9 OR "insulin 454" OR insulin454 OR insulin-454 OR "NNC 0100-0454" OR "NNC 0100 0454" OR "NNC0100 0454" OR NNC01000454).af.	881
7	or/1-6	1.473
8	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.562.516
9	7 and 8	516

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	04. Sept. 2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Tresiba:ti,ab	6
2	siba:ti,ab	9
3	Degludec:ti,ab	368
4	Ideg:ti,ab	261
5	NN1250 or "NN 1250" or NN-1250 or “844439-96-9” or "insulin 454" or insulin454 or insulin-454 or "NNC 0100-0454" or "NNC 0100 0454" or "NNC0100 0454" or NNC01000454	36
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	379
7	Kategorie „trials“	379

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04. Sept. 2018
Suchstrategie	Tresiba OR siba OR ideg OR degludec OR NN1250 OR "NN 1250" OR NN-1250 OR 844439-96-9 OR "insulin 454" OR insulin454 OR insulin-454 OR "NNC 0100-0454" OR "NNC 0100 0454" OR "NNC0100 0454" OR NNC01000454
Treffer	**379**

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04. Sept. 2018
Suchstrategie	Tresiba OR siba OR ideg OR degludec OR NN1250 OR "NN 1250" OR NN-1250 OR 844439-96-9 OR "insulin 454" OR insulin454 OR insulin-454 OR "NNC 0100-0454" OR "NNC 0100 0454" OR "NNC0100 0454" OR NNC01000454
Treffer	**652 Einträge für 392 Studien**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04. Sept. 2018
Suchstrategie	Tresiba OR siba OR ideg OR degludec OR NN1250 OR "NN 1250" OR NN-1250 OR 844439-96-9 OR "insulin 454" OR insulin454 OR insulin-454 OR "NNC 0100-0454" OR "NNC 0100 0454" OR "NNC0100 0454" OR NNC01000454
Treffer	**75**

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05. Sept. 2018
Suchstrategie (1)	?siba [Active Substance] oder ideg [Active Substance] oder ?degludec [Active Substance] oder NN?1250 [Active Substance] oder 844439-96-9 [Active Substance] oder ?454 [Active Substance]
Treffer (1)	**36**
Suchstrategie (2)	?siba [Product Name/Code] oder ideg [Product Name/Code] oder ?degludec [Product Name/Code] oder NN?1250 [Product Name/Code] oder 844439-96-9 [Product Name/Code] oder ?454 [Product Name/Code]
Treffer (2)	**34**
Suchstrategie (3)	?siba [Title] oder ideg [Title] oder ?degludec [Title] oder NN?1250 [Title] oder 844439-96-9 [Title] oder ?454 [Title]
Treffer (3)	**35**
Treffer (1-3) nach Ausschluss der Duplikate	**38**

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

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Anonym. [New freedoms in insulin therapy]. MMW Fortschr Med. 2015;157(3):64. Epub 2015/03/07.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
2	Ajjan RA. Glycaemic studies: Food for thought and fuel for debate. Diabetes and Vascular Disease Research. 2017;14(5):379-80.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
3	Aso et al. Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic control and daily fasting blood glucose variability in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes: i'D GOT trial. Diabetes research and clinical practice. 2017. Vol 130 (). 237-243.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	Battise D. A new basal insulin option: The begin trials in patients with type 2 diabetes. Clinical Diabetes. 2013;31(4):166-70.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
5	Chaplin S. Primary care diabetes prescribing rates: latest analysis shows continued rise in volume and cost. Practical Diabetes. 2017;34(1):30-3.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
6	Garg SK, Skyler JS. New medications for the treatment of diabetes. International Journal of Clinical Practice. 2012;66(SUPPL. 175):85-93.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
7	Goodman A. Drugs in phase 3 clinical trials for type 2 diabetes. American Health and Drug Benefits. 2011;4(6):410.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
8	Kawaguchi Y, Sawa J, Sakuma N, Kumeda Y. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL vs insulin degludec in patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, cross-over study using continuous glucose monitoring profiles. Journal of Diabetes Investigation. 2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
9	Rausch R. [Diabetes mellitus type 1 and 2. Flexible therapy with insulin degludec]. Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten. 2014;37(7):273-4. Epub 2014/07/30. Diabetes mellitus Typ 1 und 2. Flexible Therapie mit Insulin degludec.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
10	Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, De La Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2018;103(6):2291-301.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	Rosenstock et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. Diabetes Care. 2018. Vol (). .	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
12	Schindler C. New therapeutic efforts and upcoming developments in the field of diabetes medicine and endocrinology. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2012;3(2):51-3.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
13	Siegmund T, Westrup D. Insulin degludec vs. Insulin glargine 100 U/ml in diabetes: 2-year results. [German]. Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2017;26(1):21-8.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Die in Modul 5 (Anhang 4-D1) abgelegten PDF-Dateien wurden entsprechend dem zum Zeitpunkt der Recherche (4. bzw. 5. Sep.) gültigen Stand des Registereintrags benannt.

Die PDF-Dateien selbst wurden zu einem späteren Zeitpunkt erstellt. Daher können sich durch zwischenzeitliche Aktualisierungen im Registereintrag Abweichungen bezüglich des im Screenshot angegebenen Stand des Registereintrags ergeben.

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
001	clinicaltrials.gov. Randomised Open Label Study of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Ramadan. NCT03349840. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349840. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
002	clinicaltrials.gov. Research Study Comparing Insulin Degludec to Insulin Detemir, Together With Insulin Aspart, in Pregnant Women With Type 1 Diabetes. NCT03377699. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377699. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. Evaluation of Glycaemic Control Using GlucoTab® With Insulin Degludec in Hospitalized Patients With Diabetes Mellitus Type 2. NCT03387787. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387787. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. A Trial to Investigate the Single Dose Pharmacokinetics of Insulin Degludec/Liraglutide Compared With Insulin Degludec and Liraglutide in Healthy Chinese Subjects. NCT03292185. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292185. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. Investigating the Effectiveness of Tresiba® (Insulin Degludec) After Switching Basal Insulin in a Population With Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02662114. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662114. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Insulin Degludec and Glargine U100 for Management of Hospitalized and Discharged Patients With Type 2 Diabetes. NCT03336528. Adresse:	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336528. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
007	clinicaltrials.gov. Insulin Degludec for the Management of Patient With Recurrent Diabetic Ketoacidosis. NCT03001323. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001323. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
008	clinicaltrials.gov. Effects of Shifting From Twice Daily Insulin Glargine or Detemir to Once Daily Insulin Degludec in Type 1 Diabetes. NCT02360254. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02360254. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
009	clinicaltrials.gov. Investigating the Safety and Effectiveness of Insulin Degludec in a Real World Population With Type 1 and 2 Diabetes Mellitus. NCT02392117. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392117. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
010	clinicaltrials.gov. Reducing the Risk of Metabolic Decompensation in Diabetic Adolescents by Supervised School Administration of Insulin. NCT03400501. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03400501. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine 300 Units/mL in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Treated With Basal Insulin With or Without Oral Antidiabetic Drugs. NCT03078478. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078478. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. Sensor-augmented Pump Versus Multiple Daily Injections With Degludec as Basal Insulin for Insulin Therapy in Type 1 Diabetes. NCT03557892. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03557892. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. Effect of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine on Glycemic Variability in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02680457. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02680457. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
014	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Healthy Chinese Subjects. NCT02844790. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844790. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
015	clinicaltrials.gov. A Non-interventional, Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Tresiba® (Insulin Degludec) to Evaluate Long Term Safety and Efficacy in Patients With Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in India. NCT02117622. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117622. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Two IDegAsp (One Explorative) Preparations and Two Insulin	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Degludec (One Explorative) Preparations in Japanese Subjects. NCT01868555. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868555. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
017	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Toujeo® Versus Tresiba® in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Oral Antihyperglycemic Drug(s) ± GLP-1 Receptor Agonist. NCT02738151. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738151. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
018	clinicaltrials.gov. Insulin Degludec Titration Using Mobile Insulin Dosing System. NCT03091712. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091712. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
019	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Degludec With Insulin Glargine in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT01868529. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868529. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. Comparing the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Explorative Formulation of Insulin Degludec With Insulin Glargine in Subjects With Type 1 and Type 2 Diabetes. NCT01865292. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865292. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
021	clinicaltrials.gov. Post-marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Long-term Use With Tresiba®. NCT01984372. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984372. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
022	clinicaltrials.gov. Insulin Degludec and Symptomatic Nocturnal Hypoglycaemia. NCT02192450. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192450. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
023	clinicaltrials.gov. Bioequivalence Between Two Explorative Insulin Degludec Formulations and Between Two Explorative IDegAsp Formulations in Healthy Subjects. NCT01868581. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868581. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. Comparing Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Insulin Degludec and Insulin Glargine 300 U/mL at Steady-state Conditions in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT02536859. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536859. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. Investigation of Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulation of Insulin Degludec in Male Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01865318. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865318. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Combination With Metformin in Chinese Subjects	A3, Vergleichstherapie

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Basal Insulin Therapy and Metformin With or Without One Other Oral Antidiabetic Drug (OAD). NCT03175120. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175120. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
027	clinicaltrials.gov. Comparison of IDegAsp (Inclusive Three Explorative Formulations) With Insulin Degludec and Insulin Aspart Separately Injected in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01868568. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868568. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
028	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Absolute Bioavailability of Insulin Degludec in Healthy Subjects. NCT01623375. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623375. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
029	clinicaltrials.gov. Safety, Tolerability and Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulations of Insulin Degludec and IDegAsp 50 in Healthy Japanese Subjects. NCT01865331. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865331. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
030	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, With or Without OADs in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT02030600. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030600. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
031	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients of All Age Groups Excluding Less Than 12 Months Old Infants With Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in Korea. NCT02779413. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779413. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
032	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01467414. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467414. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
033	clinicaltrials.gov. Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Healthy Chinese Subjects. NCT01437592. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437592. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
034	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, Both With Insulin Aspart as Mealtime Insulin in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT02034513. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034513. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
035	clinicaltrials.gov. A Study of the Effectiveness of Xultophy® (Insulin Degludec/Liraglutide) in an Adult Real-world Population With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02754817. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754817. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
036	clinicaltrials.gov. A Double-blinded Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec Both in Combination With Metformin in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Basal or Pre-ix/Combination Insulin Therapy and Oral Anti-diabetic Drugs. NCT02911948. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911948. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
037	clinicaltrials.gov. Non-interventional, Post Marketing Surveillance Study of Xultophy™ (Insulin Degludec/Liraglutide) to Evaluate Long Term Safety and Efficacy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in India. NCT03070704. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070704. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
038	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Effect of Exercise on Blood Glucose in Subjects With Type 1 Diabetes, Who Are Treated With Either Insulin Degludec or Insulin Glargine. NCT01704417. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704417. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
039	clinicaltrials.gov. Comparing the Efficacy and Safety of NN1250 Once Daily When Titrated Using 2 Different Algorithms in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01326026. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326026. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
040	clinicaltrials.gov. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Explorative Formulation of Insulin Degludec. NCT01865279. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865279. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
041	clinicaltrials.gov. Comparison of Explorative Formulation of Insulin Degludec and Insulin Aspart Co-formulation Versus Explorative Formulation of Insulin Degludec and Insulin Aspart Separately Compared With Biphasic Insulin Aspart 30 in Male Subjects With Diabetes. NCT01865305. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865305. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
042	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Flexible vs. Fixed Dosing and Simple vs. Stepwise Titration With Once Daily (OD) Insulin Degludec in Inadequately Treated Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01880736. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880736. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
043	clinicaltrials.gov. Comparison of Two Identical NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. NCT01193387. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193387. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
044	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy, Patient-reported Outcomes and Safety of Insulin Degludec 200 U/mL vs Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Requiring High-dose Insulin. NCT01570751. Adresse:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570751. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
045	clinicaltrials.gov. Comparison of the Effect of NN5401 With the Effect of NN1250 and Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01173926. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173926. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
046	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Blood Glucose-lowering Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01154881. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154881. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
047	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Effect of NN1250 After Different Routes of Injection in Healthy Subjects. NCT01151072. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151072. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
048	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01135927. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135927. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
049	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Effect of NN1250 at Steady State Conditions in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01114542. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114542. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
050	clinicaltrials.gov. Comparison of Two NN1250 Formulations in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01076634. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076634. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
051	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 Plus Insulin Aspart With Insulin Detemir Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes. NCT01074268. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074268. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
052	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01068678. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068678. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
053	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. NCT01079234. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01079234. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
054	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01059799. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059799. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
055	clinicaltrials.gov. A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Two Insulin Degludec/Liraglutide Formulations, B5 and V2 in Healthy Subjects. NCT01916174. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01916174. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
056	clinicaltrials.gov. The Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes of Different Race and/or Ethnic Origin. NCT01043510. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01043510. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
057	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Concentration in the Blood of NN1250 in Children, Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. NCT01030926. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030926. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
058	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01076647. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076647. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
059	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. NCT01046110. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046110. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
060	clinicaltrials.gov. Comparison of Two Insulin Degludec Formulations in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01364428. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364428. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
061	clinicaltrials.gov. The Effect of Insulin Degludec in Combination With Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification. NCT01664247. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664247. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
062	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec, and Liraglutide in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Antidiabetic Drugs (OADs). NCT03172494. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172494. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
063	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the NN1250 Concentration-time Curve in Subjects With Various Degrees of Renal Impairment and in Subjects With Normal Renal Function. NCT01006057. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006057. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
064	clinicaltrials.gov. Comparison of Hypoglycaemic Response Between NN1250 and Insulin Glargine in Type 1 Diabetics. NCT01002768. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002768. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
065	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetic (Mode of Action in the Body) and Safety Profiles of NN1250 (Insulin Degludec) in Subjects With Various Degrees of Impaired Liver Function and in Subjects With Normal Liver Function. NCT00976326. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976326. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
066	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 Plus Insulin Aspart With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes.	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT00982228. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982228. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
067	clinicaltrials.gov. Comparison of the Effect of NN5401 With the Effect of NN1250 and Insulin Aspart in Type 1 Diabetics. NCT00992537. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992537. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
068	clinicaltrials.gov. Comparison of Two NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. NCT00966368. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966368. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
069	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart With/Without Metformin and With/Without Pioglitazone in Type 2 Diabetes. NCT00972283. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972283. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
070	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Young and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes. NCT00964418. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964418. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
071	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Insulin Degludec in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT01513473. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513473. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
072	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Sequential Addition of Insulin Aspart Versus Further Dose Increase With Insulin Degludec/Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus, Previously Treated With Insulin Degludec/Liraglutide and Metformin and in Need of Further Intensification. NCT02100475. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100475. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
073	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. NCT01006291. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006291. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
074	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Within-subject Variability of NN1250 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT00961324. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961324. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
075	clinicaltrials.gov. A Trial Assessing Changes in Blood Sugar and the Number of Periods Where Supplementation of Carbohydrate is Needed to Treat Low Blood Sugar, During Two Different Treatment Regimens of NN1250 in Type 1 Diabetics. NCT00964964. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964964. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
076	clinicaltrials.gov. Switching From Insulin Glargine to Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (BEGIN™). NCT01135992. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135992. Aufgerufen am:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
077	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 Versus Insulin Detemir, Both Combined With Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT00841087. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841087. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
078	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01392573. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392573. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
079	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01952145. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952145. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
080	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events. NCT01959529. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959529. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
081	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec and Liraglutide in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.. NCT02607306. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607306. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
082	clinicaltrials.gov. A Regulatory Post Marketing Surveillance (rPMS) Study of Ryzodeg® FlexTouch® (Insulin Degludec /Insulin Aspart) to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in Korea. NCT03416855. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416855. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
083	clinicaltrials.gov. A 104 Week Clinical Trial Comparing Long Term Glycaemic Control of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Insulin Glargine Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02501161. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501161. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
084	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid® Both in Combination With Insulin Degludec in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. NCT02670915. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670915. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
085	clinicaltrials.gov. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Intensification Strategies in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin. NCT01388361. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388361. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
086	clinicaltrials.gov. Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00611884. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611884. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
087	clinicaltrials.gov. Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT00612040. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612040. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
088	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid® Both in Combination With Insulin Degludec in Adults With Type 1 Diabetes. NCT02500706. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500706. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
089	clinicaltrials.gov. Safety and Tolerability of NN9068 in Healthy Male Volunteers. NCT00983021. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983021. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
090	clinicaltrials.gov. Safety and Tolerability of Insulin Degludec/Liraglutide (A3) in Healthy Subjects. NCT01319240. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319240. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
091	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy of Insulin Degludec With Insulin Glargine on Glycaemic Control Using Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 1 Diabetes. NCT01569841. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569841. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
092	clinicaltrials.gov. A 26-week Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart BID and Insulin Degludec OD Plus Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Basal Insulin in Need of Treatment Intensification With Mealtime Insulin. NCT01713530. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713530. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
093	clinicaltrials.gov. Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01336023. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336023. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
094	clinicaltrials.gov. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Different Dose Adjustment Regimens for Insulin Degludec/Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Previously Treated With Insulin Glargine. NCT01680341. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680341. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
095	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes Using Two Dosing Regimens. NCT01365507. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365507. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
096	clinicaltrials.gov. Fructose in Exercising Individuals With Type 1 Diabetes Using Insulin Degludec. NCT03497260. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497260. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
097	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Using Two Different Titration Algorithms. NCT02298192. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298192. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
098	clinicaltrials.gov. A Randomised Trial Comparing Efficacy and Safety After Intensification With Either Insulin Aspart Once Daily as add-on or Changing to Basal Bolus Treatment With Insulin Degludec and Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Previously Treated With Insulin Degludec/Insulin Aspart Twice Daily. NCT01814137. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814137. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
099	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Total Exposure of NN5401 (Insulin Degludec/Insulin Aspart) in Children, Adolescents and Adult Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01138488. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138488. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart and BIAsp 30 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT02762578. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02762578. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide as add-on Therapy in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sulphonylurea With or Without Metformin Therapy. NCT01618162. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart Twice Daily and Biphasic Insulin Aspart Twice Daily in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Before, During and After Ramadan. NCT02648217. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648217. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial Comparing Glycaemic Control and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Insulin Glargine (IGlar) as add-on Therapy to SGLT2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02773368. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02773368. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
104	clinicaltrials.gov. The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist and OAD Therapy.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT01676116. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676116. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
105	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart and BIAsp 30 in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01513590. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513590. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Insulin Degludec/Insulin Aspart 15 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01773798. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773798. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart Once Daily Plus Insulin Aspart for the Remaining Meals Versus Insulin Detemir Once or Twice Daily Plus Meal Time Insulin Aspart in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT01835431. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835431. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. A 38 Week Trial Comparing Effect and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart vs. Insulin Glargine Plus Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin With or Without Oral Antidiabetic Treatment in Need of Treatment Intensification. NCT02906917. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906917. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Basal-bolus Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02420262. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420262. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
110	clinicaltrials.gov. Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Ryzodeg™ (Insulin Degludec/Insulin Aspart) in Patients With Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in India. NCT02230618. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230618. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. Research Study Comparing a New Medicine "Fast-acting Insulin Aspart" to Another Already Available Medicine "NovoRapid"/"NovoLog" in People With Type 2 Diabetes. NCT03268005. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268005. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
112	clinicaltrials.gov. Basal-bolus Insulin Therapy Versus Standard Therapy for the Inpatient Management of Type 2 Diabetes: the IDA2 Study. NCT03244241. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244241. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. A Comparison Between Two Formulations of NN5401 in Healthy Subjects. NCT01125553. Adresse:	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125553. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
114	clinicaltrials.gov. A Study of LY900014 Compared to Insulin Lispro in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03214380. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03214380. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
115	clinicaltrials.gov. A Study of LY900014 in Participants With Type 1 Diabetes. NCT03214367. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03214367. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
116	clinicaltrials.gov. Post-marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Long-term Use With Ryzodeg®. NCT02821052. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821052. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. Comparison of NN5401 With Insulin Glargine in Insulin Naive Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01272193. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272193. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN5401 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01590836. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590836. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. A Trial to Test for Bioequivalence Between NN1045 and NN5401 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01455142. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455142. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
120	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Exposure of NN5401 in Young Adults and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01174303. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174303. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
121	clinicaltrials.gov. Comparison of NN5401 Versus Biphasic Insulin Aspart 30 on a Twice Daily Regimen in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT00842361. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842361. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered NNC0148-0287 (Insulin 287) in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT02148861. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02148861. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
123	clinicaltrials.gov. Comparison of NN5401 With Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. NCT01009580. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009580. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. A Pan Asian Trial Comparing Efficacy and Safety of NN5401 and Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT01059812. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059812. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
125	clinicaltrials.gov. Effect of NN5401 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01051102. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051102. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (the Exposure of the Trial Drug in the Body) and Pharmacodynamics (the Effect of the Investigated Drug on the Body) of Insulin 287 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT02964104. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964104. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. Comparison of NN5401 With Insulin Glargine, Both in Combination With Oral Antidiabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01045447. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045447. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
128	clinicaltrials.gov. Comparison of NN5401 Versus Insulin Glargine, Both Combined With Metformin Treatment, in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01045707. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045707. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
129	clinicaltrials.gov. Comparison of Two NN5401 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00614055. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614055. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. Comparison of Two NN5401 Formulations Versus Biphasic Insulin Aspart 30, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00613951. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613951. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. Impact on the Oxidative Stress of the Different Analogues of Insulin in People With Type 1 Diabetes. (Ineox Study). NCT03328845. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328845. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. Treatment of Chronic Frontal Sinusitis by a Simple Technique Using Dilation Balloons. NCT02509663. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509663. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Effect of Acute Hypoglycaemia on Cognitive Function and Brain Activation Patterns in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01789593. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789593. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. A Trial to Investigate the Impact of Nocturnal Hypoglycaemia on Sleep in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01780272. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780272. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
135	clinicaltrials.gov. Comparison of NN5401 Plus Insulin Aspart With Insulin Detemir Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes. NCT00978627. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978627. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
136	clinicaltrials.gov. A "Real World" Trial to Determine Efficacy and Health Outcomes of Toujeo Compared to "Standard of Care" Basal Insulins in Insulin Naïve Patients Initiating Insulin. NCT02967224. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967224. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
137	clinicaltrials.gov. A "Real World" Trial to Determine Efficacy and Health Outcomes of Toujeo Compared to "Standard of Care" Basal Insulin in Patients Already Using Basal Insulin. NCT02967211. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967211. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
138	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Effect of NN5401 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01134224. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134224. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
139	clinicaltrials.gov. Study of an All Polyethylene Tibial Component. NCT02540902. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540902. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
140	clinicaltrials.gov. Investigation of the Response Relationship of NN5401 in Type 1 Diabetics. NCT00993096. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993096. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
141	clinicaltrials.gov. Insulin Pump vs Multiple Daily Injections of Insulin and Glyco-metabolic Control in Type 1 Diabetic Patients. NCT03463564. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463564. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
142	clinicaltrials.gov. Evaluation of Lixisenatide Efficacy in Diabetes Mellitus Type 2 With Failure of Other GLP-1 Analog. NCT02767596. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767596. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
143	clinicaltrials.gov. Starter Kit Study in Insulin naïve Patients. NCT03365180. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365180. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
144	clinicaltrials.gov. Transcranial Magnetic Stimulation for Epilepsy. NCT02757547. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757547. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
145	clinicaltrials.gov. Administration of Single High Dose Letrozole for Ovulation Induction. NCT02703649. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703649. Aufgerufen am:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
146	clinicaltrials.gov. Randomized Trial for Patients With Chronic Heart Failure With Acute Decompensation. NCT00357591. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357591. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
147	clinicaltrials.gov. Eval 3-Drug Therapy Diethylcarbamize, Albendazole and Ivermectin That Could Accelerate LF Elimination Outside of Africa. NCT01975441. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975441. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
148	clinicaltrials.gov. Intermittent Preventive Treatment (IPTi) for the Prevention of Malaria and Anaemia in PNG Infants. NCT00285662. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00285662. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
149	clinicaltrials.gov. Neonatal Immunization With Pneumococcal Conjugate Vaccine in Papua New Guinea. NCT00219401. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219401. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
150	clinicaltrials.gov. Optimization of MDA With Existing Drug Regimens for LF: Monitoring Efficacy of Ongoing Treatment Programs in PNG. NCT03268252. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268252. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
151	clinicaltrials.gov. Prandial Insulin Dosing in Hospitalized Patients. NCT01101867. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101867. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
152	clinicaltrials.gov. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007).. NCT02033889. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
153	clinicaltrials.gov. Artemether-Lumefantrine Clinical Effectiveness Study. NCT01599000. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599000. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
154	clinicaltrials.gov. Comparison of Day and Night Closed-loop With Faster-acting Insulin Aspart With Insulin Aspart. NCT03579615. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579615. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
155	clinicaltrials.gov. Evaluation of Fiasp® (Fast Acting Insulin Aspart) in 670G Hybrid Closed-Loop Therapy. NCT03554486. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554486. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
156	clinicaltrials.gov. Study on How Fiasp® Can Influence Blood Sugar Levels of type1 Diabetic Patients in Their Daily Lives, With the Help of the Freestyle Libre® Device. NCT03450863. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450863. Aufgerufen am:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
157	clinicaltrials.gov. Safety Assessment of SAR341402 and NovoLog® Used in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for Type 1 Diabetes Mellitus Patients. NCT03436498. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436498. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
158	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Tregopil (IN-105) With Insulin Aspart in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. NCT03430856. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430856. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
159	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Pharmacokinetic Properties of Fast-acting Insulin Aspart Between Children, Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. NCT03407599. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407599. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
160	clinicaltrials.gov. A Research Study of How Faster-acting Insulin Aspart Moves Into, Through, and Out of the Body and How it Works in the Body When Given Through an Insulin Pump to People With Type 1 Diabetes. NCT03215498. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215498. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
161	clinicaltrials.gov. Closed-Loop With Faster Aspart in Young Adults With Type 1 Diabetes. NCT03212950. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212950. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
162	clinicaltrials.gov. A Study to Compare Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of SAR341402 to Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT03202875. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202875. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
163	clinicaltrials.gov. Study Comparing Prandial Insulin Aspart vs. Technosphere Insulin in Patients With Type 1 Diabetes on Multiple Daily Injections: Investigator-Initiated A Real-life Pilot Study-STAT Study. NCT03143816. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143816. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
164	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-acting Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02933853. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933853. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
165	clinicaltrials.gov. Bioequivalence of Two Formulations of Biphasic Insulin Aspart 50 in Japanese Subjects. NCT01620437. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620437. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
166	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion of Faster-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid® in Adults With Type 1 Diabetes. NCT02825251. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825251. Aufgerufen am:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
167	clinicaltrials.gov. Bioequivalence of Two Formulations of Biphasic Insulin Aspart 50 in Healthy Japanese Subjects. NCT01527630. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527630. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
168	clinicaltrials.gov. A Trial to Investigate Different Needle Features Assessed by Comparing Insulin Aspart Pharmacokinetic Profiles. NCT02594033. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594033. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
169	clinicaltrials.gov. Investigating the Postprandial Glucose Metabolism After Treatment With Faster-acting Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT02568280. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568280. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
170	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin's Injection Before or After the Meal in Type 1 Diabetic Patients Treated With Insulin Pump. NCT02546401. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546401. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
171	clinicaltrials.gov. A Three-part Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MK-2640 in Healthy Participants (Part I) and Participants With Type 1 Diabetes Mellitus (Parts II and III) (MK-2640-001). NCT02269735. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269735. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
172	clinicaltrials.gov. A Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-acting Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT02131246. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131246. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
173	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Pharmacokinetic Properties of Faster-acting Insulin Aspart (FIAsp) After Different Injection Regions and Routes of Administration in Healthy Subjects. NCT02089451. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089451. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
174	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of FIAsp in Children, Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. NCT02035371. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035371. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
175	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacodynamic Response of Faster Acting Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT02033239. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033239. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
176	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of FIAsp in Geriatric and Younger Adult Subjects With Type 1 Diabetes. NCT02003677. Adresse:	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003677. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
177	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating Compatibility and Safety of FIAsp and Insulin Aspart With an External Continuous Subcutaneous Insulin Infusion System in Adult Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01999322. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999322. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
178	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of FIAsp When Administered as a Bolus in a Continuous Subcutaneous Infusion Regimen in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01992588. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992588. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
179	clinicaltrials.gov. Insulin by Jet-injection for Hyperglycemia in Diabetes. NCT01947556. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947556. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
180	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of FIAsp in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01934712. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934712. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
181	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of FIAsp in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01924637. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924637. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
182	clinicaltrials.gov. Comparison of Two Insulin Aspart Formulations in Healthy Volunteers. NCT01698697. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698697. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
183	clinicaltrials.gov. A Randomised Trial Evaluating Continuous Subcutaneous Infusion of Formulations of NN1218 and NovoLog® in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01682902. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682902. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
184	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Insulin Aspart in Type 2 Diabetes. NCT01649570. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649570. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
185	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN1218 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01618188. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618188. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
186	clinicaltrials.gov. Cardiac Surgery Neuroprotection Study in Elders. NCT01561378. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561378. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
187	clinicaltrials.gov. Bioequivalence of Two Insulin Aspart Formulations (100 U/mL Versus 200 U/mL). NCT01530048. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530048. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
188	clinicaltrials.gov. Comparison of Biphasic Insulin Aspart Produced by the NN2000 Process to Current Process to in Type 2 Diabetes. NCT00564668. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564668. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
189	clinicaltrials.gov. Diurnal Variation of Exogenous Peptides (Endogenous Insulin Jurgita II). NCT01510093. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510093. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
190	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Aspart Produced by Current Process and the NN2000 Process. NCT01486914. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486914. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
191	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of Formulations of NN1218 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01469143. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469143. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
192	clinicaltrials.gov. Bioequivalence of Two NovoLog® Formulations in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01464099. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464099. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
193	clinicaltrials.gov. Clinical Trial Evaluating Technosphere® Insulin Versus Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus Over a 24-week Treatment Period. NCT01445951. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445951. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
194	clinicaltrials.gov. Investigation of the Impact of Different Application Volumes of Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01399346. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399346. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
195	clinicaltrials.gov. Carbohydrate Consumption as a Factor in Aspart Dosing. NCT01333514. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333514. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
196	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1218 in Subjects With Diabetes Mellitus, Type 1. NCT01296438. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296438. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
197	clinicaltrials.gov. Randomized, Double-blind, Crossover, Pharmacokinetic (PK) and Glucodynamic (GD) Study of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in Participants With Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). NCT01275131. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275131. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
198	clinicaltrials.gov. Comparing Insulin Aspart With Fast-acting Insulin Human in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01269606. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269606. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
199	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating NN1218 in Subjects With Type 1 and Type 2 Diabetes. NCT01121276. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121276. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
200	clinicaltrials.gov. A Two Part Trial Investigating NN1952 in Healthy Subjects and Subjects With Type 1 and Type 2 Diabetes. NCT01028404. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028404. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
201	clinicaltrials.gov. Subcutaneous Aspart Insulin to Treat Diabetic Ketoacidosis (DKA) and Beta-Hydroxybutyrate Testing in DKA. NCT00920725. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920725. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
202	clinicaltrials.gov. Effects of Insulin Treatment on Postprandial Platelet Activation in Patients With Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus (NIDDM). NCT00771693. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771693. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
203	clinicaltrials.gov. Comparison of the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Insulin Aspart and Human Insulin in Elderly People With Type 2 Diabetes. NCT00676819. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676819. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
204	clinicaltrials.gov. Management of Hyperglycemia in the ER: A Randomized Clinical Trial of a Subcutaneous Insulin Aspart Protocol Coupled With Rapid Initiation of Basal Bolus Insulin Prior to Hospital Admission Versus Usual Care. NCT00663624. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663624. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
205	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Aspart Produced by the NN2000 Process to the Current Process in Type 1 Diabetes. NCT00604656. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00604656. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
206	clinicaltrials.gov. Memory and Insulin in Early Alzheimer's Disease. NCT00581867. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581867. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
207	clinicaltrials.gov. Initiation of Insulin Aspart in Type 2 Diabetes. NCT00572806. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00572806. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
208	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Insulin Aspart in MDI or CSII in Children Below 7 Years of Age With Type 1 Diabetes. NCT00571935. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571935. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
209	clinicaltrials.gov. Metabolic Effect of Insulin Aspart and Human Insulin in Different Doses. NCT00513643. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513643. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
210	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics of IAsp Following CSII in Patients With T1DM. NCT00497536. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00497536. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
211	clinicaltrials.gov. Changes of the Infusion Rate in Insulin Pump Treatment. NCT00449839. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449839. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
212	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Insulin Aspart vs. Human Insulin During Pregnancy by Women With Type 1 Diabetes. NCT00365170. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00365170. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
213	clinicaltrials.gov. Insulin NovoRapid Versus Actrapid in Treatment of Type 1 Diabetic Patients During Daily Adjustment of Insulin Dose. NCT00145353. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00145353. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
214	clinicaltrials.gov. A Meal Test Study of LY900014 in Participants With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT03449433. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449433. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
215	clinicaltrials.gov. Comparison of SAR341402 to NovoLog/NovoRapid in Adult Patients With Diabetes Mellitus Also Using Insulin Glargine. NCT03211858. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03211858. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
216	clinicaltrials.gov. A Trial to Evaluate the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of BioChaperone® Insulin Lispro, Fiasp® and NovoRapid® Delivered by an Insulin Pump. NCT03179332. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179332. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
217	clinicaltrials.gov. A Phase III Study of Insulin Aspart Injection to Evaluate the Efficacy and Safety. NCT02491528. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491528. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
218	clinicaltrials.gov. Study of Nasal Insulin to Fight Forgetfulness - Short-Acting Insulin Aspart. NCT02462161. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462161. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
219	clinicaltrials.gov. Benefits of Insulin Supplementation for Correction of Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. NCT02408120. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408120. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
220	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart Both in Combination With Insulin Detemir in Adults With Type 1 Diabetes. NCT01831765. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01831765. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
221	clinicaltrials.gov. Pilot Study of Glycemic Control in Diabetic Hemodialyzed Patients. NCT01828970. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828970. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
222	clinicaltrials.gov. Insulin Glulisine and Aspart in Postprandial Glycemic Control After High-GI Meal in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT01678235. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678235. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
223	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Biphasic Insulin Aspart 50 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01650129. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650129. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
224	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics of Biphasic Insulin Aspart 50 and 70 in Japanese Healthy Volunteers. NCT01620333. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620333. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
225	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Levemir® Used as Basal Insulin. NCT01548248. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548248. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
226	clinicaltrials.gov. Bioequivalence of Two Formulations of Biphasic Insulin Aspart 70 in Healthy Subjects. NCT01527656. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527656. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
227	clinicaltrials.gov. Bioequivalence of Two Formulations of Biphasic Insulin Aspart 50 in Healthy Subjects. NCT01527643. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527643. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
228	clinicaltrials.gov. Bioequivalence of Two Formulations of Biphasic Insulin Aspart 70 in Healthy Male Subjects. NCT01527565. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527565. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
229	clinicaltrials.gov. Bioequivalence of Two Formulations of Biphasic Insulin Aspart 50 in Healthy Male Subjects. NCT01527552. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527552. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
230	clinicaltrials.gov. Randomized, Double Blind, 2 Way Crossover Study of CSII With, Versus Without, Pretreatment With Human Hyaluronidase. NCT01526733. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526733. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
231	clinicaltrials.gov. Comparison of Two Formulations of Biphasic Insulin Aspart 70. NCT01523041. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523041. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
232	clinicaltrials.gov. Comparison of Two Biphasic Insulin Aspart Treatments in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01520753. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520753. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
233	clinicaltrials.gov. An Observational Study of Insulin Aspart and, if Necessary, Insulin Levemir (FlexPen®) in the Evening or at Bedtime. NCT01487421. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487421. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
234	clinicaltrials.gov. Special Survey of Production of Insulin Aspart Specific Antibody. NCT01487369. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487369. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
235	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Study of Insulin Lispro Versus Insulin Aspart in Participants With Type 2 Diabetes on Insulin Pump Therapy. NCT01474538. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474538. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
236	clinicaltrials.gov. Investigation of the Pharmacokinetic Properties of Biphasic Insulin Aspart 50 in Healthy Chinese Subjects. NCT01242826. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242826. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
237	clinicaltrials.gov. Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Technosphere® Inhalation Insulin (TI) Inhalation Powder Using the Gen2 Inhaler. NCT01196104. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196104. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
238	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Basal-bolus Therapy, Comparing Stepwise Addition of Insulin Aspart Versus Complete Basal-bolus Regimen. NCT01165684. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165684. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
239	clinicaltrials.gov. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Effects of Insulin Glulisine in Obese Subjects With Type 2 Diabetes After a Standard Meal in Comparison to Insulin Aspart. NCT01159353. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159353. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
240	clinicaltrials.gov. Insulin Lispro 6 Days Versus Insulin Aspart 6 Days in Pump Use. NCT01134107. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134107. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
241	clinicaltrials.gov. Insulin Lispro 6 Days Versus Insulin Aspart 6 Days	A1,

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	in Pump Use. NCT01109316. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109316. Aufgerufen am: 04.09.2018.	Patientenpopulation nicht erfüllt
242	clinicaltrials.gov. Effect of a Basal/Pre-Meal Insulin Strategy (Detemir/Aspart) on Insulin Secretion and Action in Type 2 Diabetes. NCT00998335. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998335. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
243	clinicaltrials.gov. Expanded PK and PD of Insulin Glulisine Versus Insulin Aspart in Healthy Volunteers. NCT00969592. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969592. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
244	clinicaltrials.gov. The Effect of Insulin Glulisine Compared With Insulin Aspart on Breakfast Post Prandial Glucose Levels in Prepubertal Children. NCT00913497. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913497. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
245	clinicaltrials.gov. A Comparison of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Insulin Aspart, BIAsp70, BIAsp50 and Fast-acting Human Insulin. NCT00888732. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888732. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
246	clinicaltrials.gov. Safety Follow-up on Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Treated With Insulin Detemir. An Extension to Trial NN304-1689. NCT00623194. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623194. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
247	clinicaltrials.gov. Comparison of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Biphasic Insulin Aspart 50 to Biphasic Insulin Aspart 70 in Type 2 Diabetes. NCT00612599. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612599. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
248	clinicaltrials.gov. Management of Diabetes in the Emergency Room: a Randomized Trial of an Insulin Protocol.. NCT00591227. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00591227. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
249	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Detemir and Insulin Aspart in 2 Separate Injections Twice Daily to Extemporaneous Mixing Injection Regimen Twice Daily - The Paediatric Mixing Trial. NCT00542620. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00542620. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
250	clinicaltrials.gov. Effect of Tight Control of Blood Glucose During Hyper-CVAD Chemotherapy For Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). NCT00500240. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500240. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
251	clinicaltrials.gov. Safety and Effect of Biphasic Insulin Aspart 50 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.. NCT00476437. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476437. Aufgerufen am:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
252	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulins Aspart and Lispro in Insulin Pumps. NCT00461331. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461331. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
253	clinicaltrials.gov. Safety of Insulin Detemir Produced by a New Process as Measured by Antibody Formation in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT00447382. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00447382. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
254	clinicaltrials.gov. Glycemic Stability of Insulin Aspart Versus Insulin Lispro in Insulin Pump Therapy. NCT00428207. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428207. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
255	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Inhaled Insulin in Type 2 Diabetes. NCT00331604. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331604. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
256	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Insulin Aspart Versus Glibenclamide in Type 2 Diabetes. NCT00267683. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267683. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
257	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Glargine Against Insulin Aspart Infused Under the Skin in Patients With Type 2 Diabetes. NCT00184613. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184613. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
258	clinicaltrials.gov. Effectiveness and Safety of Biphasic Insulin Aspart 70/30 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00184561. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184561. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
259	clinicaltrials.gov. Insulin Aspart vs. Insulin Lispro vs. Regular Insulin in Paediatric Population. NCT00071448. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071448. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
260	clinicaltrials.gov. The Insulin-Only Bionic Pancreas Bridging Study. NCT03565666. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565666. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
261	clinicaltrials.gov. A Study to Demonstrate Bioequivalence Between Insulin Glulisine U300 and Insulin Glulisine U100 After a Single Subcutaneous Dose Using the Euglycemic Clamp Technique, in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT02910518. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910518. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
262	clinicaltrials.gov. Evaluation of Glycemic Changes During Exercise in Children With Type 1 Diabetes. NCT02824510. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824510. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
263	clinicaltrials.gov. Insulin Requirement for Pure-protein Meal in Children With Type 1 Diabetes on Insulin Pumps.. NCT02685449. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685449. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
264	clinicaltrials.gov. Comparing Efficacy and Safety of Thrice Daily Versus Twice Daily NovoMix® 30 (Biphasic Insulin Aspart 30) in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Basal Insulin. NCT02582242. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582242. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
265	clinicaltrials.gov. Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. NCT02556918. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556918. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
266	clinicaltrials.gov. A Study to Compare Insulin Intensification of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Analogues (Insulin Glargine and Insulin Aspart) in Insulin naïve Type 2 Diabetic Patients. NCT02453685. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453685. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
267	clinicaltrials.gov. Sitagliptin in Non-Diabetic Patients Undergoing Cardiac Surgery. NCT02443402. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443402. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
268	clinicaltrials.gov. Normal Versus Dual Wave Insulin Bolus for High-protein Food. NCT02276859. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276859. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
269	clinicaltrials.gov. The Effect of Simple Basal Insulin Titration, Metformin Plus Liraglutide for Type 2 Diabetes With Very Elevated HbA1c - The SIMPLE Study. NCT01966978. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966978. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
270	clinicaltrials.gov. Investigating Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 50 Twice Daily Versus Biphasic Human Insulin 50 Twice Daily Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01892020. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892020. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
271	clinicaltrials.gov. CONSISTENT 1: Metabolic and Safety Outcomes of Hylenex Recombinant (Hyaluronidase Human Injection) Preadministered at CSII Infusion Site in Participants With Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). NCT01848990. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01848990. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
272	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart in Combination With Insulin Glargine and Metformin in Adults With Type 2 Diabetes. NCT01819129. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01819129. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
273	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biphasic Insulin Aspart 30 in Healthy Volunteers. NCT01707160. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707160. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
274	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01707134. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707134. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
275	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 FlexPen™ in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01704378. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704378. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
276	clinicaltrials.gov. Glycemic Control of Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. NCT01697631. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697631. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
277	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. NCT01697618. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697618. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
278	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biphasic Insulin Aspart 30 and 50 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01620424. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620424. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
279	clinicaltrials.gov. Comparison of Subject-driven Titration of Biphasic Insulin Aspart (BIAsp) 30 Twice Daily Versus Investigator-driven Titration of BIAsp 30 Twice Daily Both in Combination With Oral Antidiabetic Drugs in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01618214. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618214. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
280	clinicaltrials.gov. Comparing Patient-adjusted Versus Physician-adjusted Titration of BIAsp 30 Combined With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. NCT01589653. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589653. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
281	clinicaltrials.gov. Safety of Treatment Initiation With Biphasic Insulin Aspart 30 in Hospitalised Patients With Type 2 Diabetes. NCT01565733. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565733. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
282	clinicaltrials.gov. Observational Safety Study in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Starting or Switching to Biphasic Insulin Aspart 30 Treatment. NCT01548235. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548235. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
283	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01542060. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542060. Aufgerufen am:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
284	clinicaltrials.gov. Insulin Profile of Biphasic Insulin Aspart 70 to That of Biphasic Insulin Aspart 30 in Healthy Volunteers. NCT01538511. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01538511. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
285	clinicaltrials.gov. Prandial Orientated Biphasic Insulin Aspart 30 Therapy - the Physiological Premix Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. NCT01536652. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536652. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
286	clinicaltrials.gov. Switch From Premixed Human Insulin to Biphasic Insulin Aspart in the Netherlands. NCT01536626. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536626. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
287	clinicaltrials.gov. Post Marketing Surveillance Study of Biphasic Insulin Aspart 30. NCT01536613. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536613. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
288	clinicaltrials.gov. Observational Study of Biphasic Insulin Aspart 30 Alone or in Combination With Oral Hypoglycaemic Agents in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01536600. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536600. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
289	clinicaltrials.gov. Comparison of the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Biphasic Insulin Aspart 30, 50, 70 and Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01536028. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536028. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
290	clinicaltrials.gov. Long Term Safety and Efficacy of Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01527539. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527539. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
291	clinicaltrials.gov. Glycaemic Control of Biphasic Insulin Aspart 70 and 30 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01526980. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526980. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
292	clinicaltrials.gov. Comparison of Single Dose and Steady State Pharmacodynamics of Biphasic Insulin Aspart 30 and 70 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01526941. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526941. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
293	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics of Biphasic Insulin Aspart 30 and 70 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01524809. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524809. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
294	clinicaltrials.gov. Comparison of Biphasic Insulin Aspart (30, 50 and 70) and Insulin Aspart in Healthy Subjects. NCT01520831. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520831. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
295	clinicaltrials.gov. Comparison of Biphasic Human Insulin 30 With Biphasic Insulin Aspart in Subjects With Diabetes. NCT01520818. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520818. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
296	clinicaltrials.gov. Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. NCT01519674. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519674. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
297	clinicaltrials.gov. Comparison of Two Biphasic Insulin Aspart 30 Formulations (Current and New Formulation) in Healthy Volunteers. NCT01487811. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487811. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
298	clinicaltrials.gov. Frequency of Episodes of Hypoglycaemia During Treatment With Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. NCT01487798. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487798. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
299	clinicaltrials.gov. Comparing Efficacy and Safety of Insulin Detemir Plus Insulin Aspart and NPH Insulin Plus Human Soluble Insulin With or Without Metformin in Chinese Patients With Type 2 Diabetes. NCT01486966. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486966. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
300	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Detemir Plus Insulin Aspart With Insulin NPH Plus Human Soluble Insulin in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01486940. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486940. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
301	clinicaltrials.gov. Efficacy of Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Failing on OADs. NCT01486862. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486862. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
302	clinicaltrials.gov. Long Term Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Juveniles With Type 1 Diabetes. NCT01486381. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486381. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
303	clinicaltrials.gov. Long Term Safety and Efficacy of Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. NCT01467375. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467375. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
304	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 1 or Type 2 Diabetes. NCT01467323. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467323. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
305	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Insulin Aspart in Children With Type 1 Diabetes. NCT01467141. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467141. Aufgerufen am:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
306	clinicaltrials.gov. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Individually Adjusted by the Subject and the Trial Physician, Both Combined With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01427920. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427920. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
307	clinicaltrials.gov. Human Insulin Analogs: Evaluation of Inflammatory mRNA Expression of Macrophages and Endothelial Function of Short-acting Insulin - HERMES Pilot Study. NCT01417897. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01417897. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
308	clinicaltrials.gov. Comparison of Premixed Insulins Aspart 30, Aspart 70 and Aspart on Postprandial Lipids. NCT01293396. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01293396. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
309	clinicaltrials.gov. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Twice Daily With Two Different Initial Dosage Split Regimens in Subjects With Type 2 Diabetes: An Extension to Trial BIASP-3756. NCT01278160. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278160. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
310	clinicaltrials.gov. Comparison of Exenatide vs. Biphasic Insulin Aspart 30 on Glucose Variability in Type 2 Diabetes. NCT02449603. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449603. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
311	clinicaltrials.gov. Comparison of Two Biphasic Insulin Aspart 30 Treatment Regimens in Subjects With Type 2 Diabetes Not Achieving HbA1c Treatment Targets on OADs Alone. NCT01215435. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215435. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
312	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Glargine/Insulin Glulisine Regimen to Insulin Aspart/Insulin Aspart Protamine 30/70 in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (T2DM). NCT01212913. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212913. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
313	clinicaltrials.gov. Comparison of the Blood Sugar Lowering Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Glargine Both Combined With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Subjects With Type 2 Diabetes New to Insulin Treatment. NCT01123980. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123980. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
314	clinicaltrials.gov. Effect of Different Insulin Administrations, All in Combination With Metformin, on Glycaemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Oral Anti-diabetic Drugs. NCT01068652. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068652. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
315	clinicaltrials.gov. Comparison of a Basal Plus One Insulin Regimen With a Biphasic Insulin Regimen in Type 2 Diabetes Patients.	A2, Intervention

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT00965549. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965549. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
316	clinicaltrials.gov. Observational Study on the Effect of NovoMix® 30, Levemir® or NovoRapid® (Alone or Combined) in Type 2 Diabetics Previously Treated With Anti-diabetic Medication. NCT00869908. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869908. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
317	clinicaltrials.gov. Safety of NovoMix® 30 or Levemir® for Treatment of Type 2 Diabetics in Macedonia. NCT00842894. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842894. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
318	clinicaltrials.gov. Observational Study on Safety and Efficacy of Biphasic Insulin Aspart in Type 2 Diabetes Patients. NCT00834262. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00834262. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
319	clinicaltrials.gov. Examining the Long-term Safety of Insulin Aspart When Used as a Part of the Treatment for Type 1 Diabetes. NCT00832182. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832182. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
320	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biphasic Insulin Aspart 30 and Biphasic Human Insulin 30 in Type 2 Diabetes. NCT00825253. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825253. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
321	clinicaltrials.gov. Comparison of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Glargine and Insulin Glulisine Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00824668. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824668. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
322	clinicaltrials.gov. Comparing the Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 and Biphasic Human Insulin 30 on Blood Sugar Control in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00807092. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00807092. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
323	clinicaltrials.gov. Comparison of the Change in Fat Distribution in Overweight and Obese Subjects With Type 2 Diabetes After Insulin Treatment. NCT00795600. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795600. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
324	clinicaltrials.gov. Efficacy of Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetics Failing on OADs. NCT00791895. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791895. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
325	clinicaltrials.gov. An Observational Study to Compare the Safety and Effectiveness of NovoMix® 30 and Levemir™ for the Treatment of Diabetes. NCT00789711. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789711. Aufgerufen am:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
326	clinicaltrials.gov. Observational Study Evaluating the Safety of NovoMix® in Type 2 Diabetes Patients Previously Treated With a Human Premix Insulin. NCT00775736. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775736. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
327	clinicaltrials.gov. Observational Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Levemir®, NovoMix® 30 and NovoRapid® in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00771680. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771680. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
328	clinicaltrials.gov. Insulin Effects on Metabolism and Cardiovascular Function in Type 2 Diabetes. NCT00747409. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747409. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
329	clinicaltrials.gov. Long Term Safety Trial to Compare Insulin Treatment With Preprandial Inhaled Human Insulin to s.c. Insulin Aspart Both Combined With NPH in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT00725036. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725036. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
330	clinicaltrials.gov. Observational Study to Evaluate Safety and Efficacy of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects Failing on Oral Anti-diabetic Agents. NCT00715780. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715780. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
331	clinicaltrials.gov. An Observational Study of Efficacy and Safety of Modern Insulin in Diabetes Patients Switched From Anti-diabetic Treatment. NCT00698269. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698269. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
332	clinicaltrials.gov. Observational Study on Blood Glucose Control in Patients With Diabetes Using Modern Insulin. NCT00676741. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676741. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
333	clinicaltrials.gov. Observational Study on Blood Glucose Control in Patients With Diabetes Using Modern Insulin. NCT00670722. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670722. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
334	clinicaltrials.gov. Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 Combined With Metformin on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Basal Insulin. NCT00669864. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669864. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
335	clinicaltrials.gov. Observational Study of Safety and Effectiveness of NovoMix® 30 for the Treatment of Diabetes. NCT00659282. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659282. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
336	clinicaltrials.gov. The Copenhagen Insulin and Metformin Therapy	A2, Intervention

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Trial. NCT00657943. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657943. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
337	clinicaltrials.gov. Evaluation of Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Properties of Rapid-Acting Insulin Analogs. NCT00652288. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652288. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
338	clinicaltrials.gov. Effect of Biphasic Insulin Aspart 50 on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00627445. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627445. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
339	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 With Metformin in Type 2 Diabetes. NCT00624364. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00624364. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
340	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes. NCT00619697. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619697. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
341	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 1 or 2 Diabetes. NCT00617565. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617565. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
342	clinicaltrials.gov. Effect of Insulin Glulisine Compared to Insulin Aspart and Insulin Lispro When Administered by Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) on Specific Pump Parameters in Patient With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT00607087. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00607087. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
343	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00605111. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605111. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
344	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Insulin Detemir in Combination With Insulin Aspart and Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. NCT00605020. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605020. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
345	clinicaltrials.gov. Basal Bolus of Insulin Aspart Including Insulin NPH and Biphasic Insulin Aspart in Type 2 Diabetes. NCT00600626. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600626. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
346	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 FlexPen® in Insulin Naive Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00600366. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600366. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
347	clinicaltrials.gov. Human Insulin NPH and Insulin Aspart in Type 1	A1,

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Diabetes. NCT00597233. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00597233. Aufgerufen am: 04.09.2018.	Patientenpopulation nicht erfüllt
348	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Insulin Detemir in Type 1 Diabetes. NCT00595374. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00595374. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
349	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Insulin Aspart in Subjects With Type 1 or Type 2 Diabetes. NCT00593255. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00593255. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
350	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Metformin Plus Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. NCT00592969. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592969. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
351	clinicaltrials.gov. Comparison of the Blood Sugar Lowering Effect and Safety of Two Insulin Treatments in Type 2 Diabetes. NCT00537303. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537303. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
352	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes Mellitus When Failing on OADs. NCT00537277. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537277. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
353	clinicaltrials.gov. Effect of Insulin Detemir on Use of Energy in Type 1 Diabetes. NCT00509925. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509925. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
354	clinicaltrials.gov. Self-control Trial to Evaluate the Remission Rate in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients After Treatment With Insulin Aspart. NCT00494988. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494988. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
355	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Insulin Detemir Versus Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin in Pregnant Women With Type 1 Diabetes. NCT00474045. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474045. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
356	clinicaltrials.gov. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Versus Insulin Glargine Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00469092. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469092. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
357	clinicaltrials.gov. Comparison of NPH Insulin and Insulin Detemir in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. NCT00435019. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435019. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
358	clinicaltrials.gov. Comparison of Antibody Levels in Children and Adolescents After Initiation of Insulin Therapy by Either Insulin Aspart or Soluble Human Insulin. NCT00410033. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410033. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
359	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety in Subjects With Type 2 Diabetes Receiving Subcutaneous Basal Insulin and Prandial Inhalation of Technosphere/Insulin Versus Subcutaneous Premixed Insulin Therapy Over a 52-Week Treatment Period and a 4-Week Follow-up. NCT00309244. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309244. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
360	clinicaltrials.gov. A Comparison of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Insulin Aspart, Biphasic Insulin Aspart 30, 50 and 70.. NCT00283218. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283218. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
361	clinicaltrials.gov. Effect of Biphasic Insulin Compared to Biphasic Insulin Combined With Insulin Aspart, With or Without Metformin in Type 2 Diabetes. NCT00282451. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00282451. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
362	clinicaltrials.gov. Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00280046. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00280046. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
363	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Glargine Versus Biphasic Insulin Aspart 30/70 or Biphasic Insulin Aspart 30/70 in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.. NCT00184626. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184626. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
364	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Detemir, Insulin Aspart and Biphasic Insulin Aspart 30 With OAD Treatment in Type 2 Diabetes. NCT00184600. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184600. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
365	clinicaltrials.gov. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30, 50/50, and 30/70 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00184574. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184574. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
366	clinicaltrials.gov. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00097877. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097877. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
367	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Detemir Plus Insulin Aspart Against Insulin Glargine Plus Insulin Aspart in Type 2 Diabetes. NCT00097084. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097084. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
368	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Insulin Detemir Plus Insulin Aspart Against Insulin Glargine Plus Insulin Aspart as Mealtime Insulin in Type 1 Diabetes. NCT00095082. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095082. Aufgerufen am:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
369	clinicaltrials.gov. Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes Failing OAD Therapy. NCT00598793. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598793. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
370	clinicaltrials.gov. Insulin Detemir Versus NPH Insulin In Hospitalized Patients With Diabetes. NCT00590226. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00590226. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
371	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Insulin Aspart vs. Regular Human Insulin in Gestational Diabetes. NCT00065130. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00065130. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
372	clinicaltrials.gov. Effect of Exenatide Plus Metformin vs. Insulin Aspart Plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. NCT00434954. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434954. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
373	clinicaltrials.gov. Effects of Biphasic Insulin Aspart 70/30 vs. Exenatide in Type 2 Diabetes Patients Not Reaching Blood Glucose Targets on Metformin and a Sulfonylurea.. NCT00313001. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313001. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
374	clinicaltrials.gov. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30 With Anti-Diabetic Drugs in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00097279. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097279. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
375	clinicaltrials.gov. Exenatide Compared With Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart in Patients With Type 2 Diabetes Using Sulfonylurea and Metformin. NCT00082407. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082407. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
376	clinicaltrials.gov. Prevalence Studies After Triple Drug Therapy for Lymphatic Filariasis. NCT03352206. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352206. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
377	ICTRP WHO. Begin™: Flex T1. A 26-week trial investigating the dosing flexibility, efficacy and safety of NN1250 in subjects with type 1 diabetes with a 26-week extension.. EUCTR2009-012923-27-NO. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012923-27-NO. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
378	ICTRP WHO. A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, treat-to-target, parallel group trial comparing SIBA (D) once daily + NovoRapid®, SIBA (E) once daily + NovoRapid® and insulin glargine once daily + NovoRapid®, all in a basal/bolus regimen in subjects with type 1 diabetes. EUCTR2007-002474-60-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002474-60-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
379	ICTRP WHO. Phase II open-label study to investigate the efficacy and safety of PTK787/ZK222584 orally administered once daily or twice daily at a total daily dose of 1250 mg as second-line monotherapy in patients with Stage IIIB or Stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) - Efficacy and safety of PTK787/ ZK 222584 1250 mg daily as 2nd line monotherapy in NSCLC. EUCTR2004-002290-22-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002290-22-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
380	ICTRP WHO. Proof-of-Concept Trial of NS-8 in 3 doses: Comparison of efficacy and tolerability in patients with overactive bladder.. EUCTR2005-001250-24-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001250-24-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
381	ICTRP WHO. Intranasal Hydroxocobalamin (AST-726) Treatment for Prohylaxis of Migraine: a Placebo-Controlled, Clinical Study. EUCTR2005-003349-15-FI. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003349-15-FI. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
382	ICTRP WHO. Acceptability, safety, pharmacokinetics and effects on blood pressure of a daily dose of 0.025 to 0.135 milligram per kilogram of S 90652, a paediatric formulation of perindopril, in 2-16 years old hypertensive children - an open, non-comparative, 3-month multicentre study. EUCTR2005-000077-22-IT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000077-22-IT. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
383	ICTRP WHO. International, randomized, open-label, Phase 3 trial of gemcitabine/cisplatin plus PF-3512676 versus gemcitabine/cisplatin alone as first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. EUCTR2005-004557-10-GB. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004557-10-GB. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
384	ICTRP WHO. Phase II study with gemcitabine/docetaxel fist line in women with metastatic breast cancer. - SF2gem/tax. EUCTR2006-000165-10-IT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000165-10-IT. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
385	ICTRP WHO. Prevention of progression of duodenal adenomas to cancer in patients with familial adenomatous polyposis - Duodenal adenomas and cancer in patients with FAP. EUCTR2008-003696-43-NL. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003696-43-NL. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
386	ICTRP WHO. Evaluation of safety and efficacy on visual acuity outcome of intravitreal somministration of Bevacizumab in patients with diabetic retinopathy - ND. EUCTR2006-005315-10-IT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005315-10-IT. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
387	ICTRP WHO. Etude de phase II évaluant l'association topotécan-lapatinib chez des patientes en rechute moins de 12 mois après une	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	première ligne de chimiothérapie à base de platine pour un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine - TOPO-LAPA. EUCTR2007-005706-44-FR. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005706-44-FR. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
388	ICTRP WHO. Use of subconjunctival Bevacizumab (Avastin) in treatment of corneal neovascularization non curable with standard protocols (topical and sistemic steroids). - ND. EUCTR2007-007787-25-IT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007787-25-IT. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
389	ICTRP WHO. BEGIN™: EASY PM A trial comparing the efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EUCTR2009-011399-31-NL. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011399-31-NL. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
390	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. EUCTR2008-008306-43-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008306-43-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
391	ICTRP WHO. A randomized phase II study of progression free survival comparing gemcitabine (1250 mg/m2 infusion) versus carboplatin (AUC5 infusion) plus alimta (500 mg/m2 infusion) as first-line chemotherapy in elderly patients with locally advanced (stage IIIb) or metastatic (stage IV) non small cell lung cancer (NSCLC) - ND. EUCTR2008-002126-12-IT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002126-12-IT. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
392	ICTRP WHO. A 52 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, parallel, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 1 diabetes. EUCTR2008-005774-13-GB. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005774-13-GB. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
393	ICTRP WHO. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy of BIOBYPASS® (ADGVVEGF121.10NH) Delivered by NOGA-Guided/MYOSTAR Catheter in "No Option" Patients with Class II-IV Stable Angina - NOVA Trial. EUCTR2004-001250-91-DK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001250-91-DK. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
394	ICTRP WHO. A 26 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, three-arm, treat to target trial comparing efficacy and safety of three different dosing regimens of either Soluble Insulin Basal Analogue (SIBA) or insulin glargine with or without combination with OAD treatment, in subjects with type 2 diabetes	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	mellitus. EUCTR2008-005771-10-GB. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005771-10-GB. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
395	ICTRP WHO. An extension trial to trial NN1250-3583 comparing safety and efficacy of NN1250 with insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin, in type 1 diabetes - BEGIN™: T1. EUCTR2009-015755-24-FR. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015755-24-FR. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
396	ICTRP WHO. A 26-week, randomised, open-labelled, two-arm, parallel-group, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) twice daily (BID) with biphasic insulin aspart (BIAsp) 30 BID, with or without metformin, with or without DPP-4 inhibitor, with or without pioglitazone in subjects with type 2 diabetes in inadequate glycaemic control on once or twice daily premixed or self-mixed insulin regimen with or without OADs. EUCTR2008-005768-15-SE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005768-15-SE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
397	ICTRP WHO. PREVENCIÓN DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON OSTEOPENIA EN COLUMNA LUMBAR (PREPEMO) PREVENTION OF BONE DENSITY LOSS IN LUMBAR SPINE IN OSTEOPENIC POSTMENOPAUSAL WOMEN (PREPEMO) - PREPEMO. EUCTR2007-001030-13-ES. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001030-13-ES. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
398	ICTRP WHO. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms - BEGIN™: ONCE SIMPLE USE. EUCTR2010-022337-29-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022337-29-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
399	ICTRP WHO. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec three times weekly in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms - BEGIN™: EASY USE. EUCTR2010-022304-50-HU. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022304-50-HU. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
400	ICTRP WHO. A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, two-arm, parallel, randomised, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) once daily plus meal-time insulin aspart for the remaining meals vs. basal-bolus treatment with insulin detemir plus meal-time insulin aspart in subjects with type 1 diabetes. EUCTR2008-005769-71-GB. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005769-71-GB. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
401	ICTRP WHO. An extension trial to NN1250-3585 investigating safety and efficacy of NN1250 compared to insulin detemir in	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	subjects with type 1 diabetes mellitus in a basal/bolus treatment regimen - BEGIN™: BB T1. EUCTR2009-015721-36-FI. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015721-36-FI. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
402	ICTRP WHO. A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes. EUCTR2009-011271-78-AT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011271-78-AT. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
403	ICTRP WHO. An extension trial comparing safety and efficacy of NN5401 plus meal-time insulin aspart for the remaining meals with insulin detemir plus meal-time insulin aspart in type 1 diabetes. EUCTR2009-013412-13-GB. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013412-13-GB. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
404	ICTRP WHO. Multicentre clinical study with early treatment intensification in patients with high-risk Hodgkin Lymphoma, identified as 18-F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) scan positive after two conventional Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine (ABVD) courses. ACTRN12608000639325. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000639325. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
405	ICTRP WHO. A trial investigating the efficacy and safety of NN1250 compared to insulin detemir in subjects with type 1 diabetes mellitus in a basal/bolus treatment regimen. EUCTR2009-011672-29-FI. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011672-29-FI. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
406	ICTRP WHO. BEGIN™: EASY AM A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EUCTR2009-011398-33-CZ. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011398-33-CZ. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
407	ICTRP WHO. A trial, in which subjects with type 2 diabetes, who qualify for treatment intensification, are given insulin degludec and, additionally, either liraglutide or insulin aspart, both in combination with metformin, with the largest meal. The purpose is to compare efficacy and safety of these two treatments.. EUCTR2011-001493-25-CZ. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001493-25-CZ. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
408	ICTRP WHO. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus.. EUCTR2012-004413-14-HU. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004413-14-HU. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
409	ICTRP WHO. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio	A2, Intervention

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension - DUAL I. EUCTR2010-021560-15-GB. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021560-15-GB. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
410	ICTRP WHO. A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, parallel group, treat-to-target trial comparing twice daily (BID) injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix® 30, all in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes failing on OAD treatment. -. EUCTR2007-002462-35-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002462-35-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
411	ICTRP WHO. Ensayo clínico abierto y aleatorizado con tres grupos paralelos con ajuste de dosis y 16 semanas de tratamiento para comparar la administración una vez al día de insulina SIAC 30(B), SIAC 45(B) e insulina glargina, todos ellos en combinación con metformina, en pacientes diabeticos tipo 2 con fracaso de la terapia oral. EUCTR2007-002476-33-ES. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002476-33-ES. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
412	ICTRP WHO. Treatment of advanced rectal carcinoma with INDUCTION TREATMENT WITH FOLFOXIRI PLUS BEVACIZUMAB FOLLOWED BY PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY PLUS BEVACIZUMAB. EUCTR2011-003340-45-IT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003340-45-IT. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
413	ICTRP WHO. A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine, both in combination with oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes. EUCTR2008-005767-34-SE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005767-34-SE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
414	ICTRP WHO. An open-label Phase II Study of the Efficacy and Safety of the Combination of Fludarabine, Cyclophosphamide, And Rituximab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia who are Newly Diagnosed, have Relapsed or are Resistant to First-Line Treatment. EUCTR2008-001250-40-IE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001250-40-IE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
415	ICTRP WHO. The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. EUCTR2011-004665-32-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004665-32-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
416	ICTRP WHO. A Single Center, Randomized, Double-Blind, Single-Dose, 2-Way Crossover, Dose Escalation Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PX811019 Compared with triethylenetetramine dihydrochloride in Normal Healthy Volunteers. ACTRN12612000738820. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000738820. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
417	ICTRP WHO. A 52-week randomised, controlled, open label,multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin ± treatment with metformin, ± pioglitazone in subjects with type 2 diabetes currently treated with insulin qualifying for intensified treatment.. EUCTR2008-005777-35-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005777-35-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
418	ICTRP WHO. An extension trial to NN1250-3582 comparing safety and efficacy of NN1250 and insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin ± OADs in type 2 diabetes - BEGIN™: BB. EUCTR2009-015816-17-IE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015816-17-IE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
419	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. EUCTR2009-016779-31-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016779-31-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
420	ICTRP WHO. A study for patients with advanced breast cancer (hormone receptor-positive, negative HER2 and resistance to non-steroidal aromatase inhibidors) comparing palbociclib + exemestane versus capecitabine.. EUCTR2013-003170-27-ES. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003170-27-ES. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
421	ICTRP WHO. This is a trial for women with metastatic breast cancer that test positive for a biological protein called Her 2 and a biological enzyme called Topoisomerase II alpha. Patients will receive Epirubicin and Lapatinib.. EUCTR2011-005002-30-IE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005002-30-IE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
422	ICTRP WHO. Capecitabine with/without vinorelbine after sequential dose-dense epirubicin and paclitaxel in high-risk early breast cancer. ISRCTN38983527. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38983527. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
423	ICTRP WHO. A Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Metastatic Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction with Positron Emission Tomography and Tumor Characteristics.. EUCTR2014-002480-15-NL. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002480-15-NL. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
424	ICTRP WHO. A trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart and BIAsp 30 in insulin naïve subjects with type 2 diabetes. EUCTR2011-001712-61-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	001712-61-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
425	ICTRP WHO. Targeted therapy in patients with advanced pancreatic cancer. ISRCTN70474205. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN70474205. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
426	ICTRP WHO. Teriparatidi perinnöllisen osteoporoosin hoidossa - Kahden vuoden interventiotutkimus 18-70-vuotiailla naisilla ja miehillä, jotka sairastavat autosomaalisesti dominantisti periytyvää, vähentyneeseen luunmuodostukseen liittyvää osteoporoosia. EUCTR2010-019297-32-FI. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019297-32-FI. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
427	ICTRP WHO. A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. EUCTR2011-003148-39-NL. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003148-39-NL. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
428	ICTRP WHO. The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy. EUCTR2012-000140-97-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000140-97-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
429	ICTRP WHO. A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart once daily (OD) and insulin glargine OD both in combination with metformin in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic drugs (OADs) - BOOST™ : START 2. EUCTR2009-017814-56-PL. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017814-56-PL. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
430	ICTRP WHO. A Study on the Safety and Effectiveness of Twice-Daily Nelfinavir Plus Twice-Daily Indinavir Plus Efavirenz in HIV-Positive Patients Who Have Never Taken Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) or Protease Inhibitors. NCT00002235. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002235. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
431	ICTRP WHO. A Study to Compare Two Anti-HIV Drug Combinations That Include Amprenavir in HIV-Infected Patients Who Have Failed Anti-HIV Drug Combinations That Did Not Include Amprenavir. NCT00002423. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002423. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
432	ICTRP WHO. Exercise and blood glucose levels in patients with type I Diabetes. EUCTR2013-004631-77-AT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	004631-77-AT. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
433	ICTRP WHO. Comparison of GW433908 and Nelfinavir in HIV Patients Who Have Not Had Antiretroviral Therapy. NCT00008554. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00008554. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
434	ICTRP WHO. Comparison of the Effect of NN5401 With the Effect of NN1250 and Insulin Aspart in Type 1 Diabetics. NCT00992537. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00992537. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
435	ICTRP WHO. Comparison of the efficacy and safety of two different dose adjustment regimens for insulin degludec/insulin aspart in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with insulin glargine. EUCTR2012-000373-23-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000373-23-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
436	ICTRP WHO. A phase I/II study of carboplatin-olaparib versus capecitabine in BRCA mutated metastatic breast cancer. EUCTR2013-005590-41-NL. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005590-41-NL. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
437	ICTRP WHO. Patient preference and acceptability of calcium plus vitamin D3 supplementation: a randomised, open, cross-over trial. ISRCTN18822358. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18822358. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
438	ICTRP WHO. Genetic and Environmental Determinants of Triglycerides (GOLDN). NCT00083369. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00083369. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
439	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of Veronate® Versus Placebo in Preventing Nosocomial Staphylococcal Sepsis in Premature Infants. NCT00113191. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00113191. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
440	ICTRP WHO. A Trial of Infant Flow Biphasic Nasal Continuous Airway Pressure (NCPAP) Versus Infant Flow NCPAP for the Facilitation of Extubation in Infants </= 1250 Grams. NCT00308789. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00308789. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
441	ICTRP WHO. A Drug-drug Interaction Study of Oral 1250 mg of Vatalinib Administered Under Fasting and Fed Conditions With a Proton-pump Inhibitor in Healthy Sterile or Postmenopausal Female Volunteers. NCT00426452. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00426452. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
442	ICTRP WHO. A Trial to Test for Bioequivalence Between NN1045 and NN5401 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01455142.	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455142. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
443	ICTRP WHO. A Comparison Between Two Formulations of NN5401 in Healthy Subjects. NCT01125553. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01125553. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
444	ICTRP WHO. Pilot Trial of Surfactant Booster Prophylaxis For Ventilated Preterm Neonates. NCT00208039. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00208039. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
445	ICTRP WHO. Phase I/II Trial of a Malaria Vaccine in Adults Living in the United States of America. NCT00312663. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00312663. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
446	ICTRP WHO. An Open Label Study To Evaluate The Safety and Kinetics of Nelfinavir in Subjects With HIV and Hepatitis C. NCT00141284. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141284. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
447	ICTRP WHO. A Trial Assessing Changes in Blood Sugar and the Number of Periods Where Supplementation of Carbohydrate is Needed to Treat Low Blood Sugar, During Two Different Treatment Regimens of NN1250 in Type 1 Diabetics. NCT00964964. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00964964. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
448	ICTRP WHO. Comparing the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Explorative Formulation of Insulin Degludec With Insulin Glargine in Subjects With Type 1 and Type 2 Diabetes. NCT01865292. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865292. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
449	ICTRP WHO. Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Two IDegAsp (One Explorative) Preparations and Two Insulin Degludec (One Explorative) Preparations in Japanese Subjects. NCT01868555. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868555. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
450	ICTRP WHO. A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Two Insulin Degludec/Liraglutide Formulations, B5 and V2 in Healthy Subjects. NCT01916174. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01916174. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
451	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Absolute Bioavailability of Insulin Degludec in Healthy Subjects. NCT01623375. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623375. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
452	ICTRP WHO. Effect of Bile Acids on GLP-1 Secretion. NCT01666223. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01666223.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.09.2018.	
453	ICTRP WHO. Comparison of Insulin Degludec With Insulin Glargine in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT01868529. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868529. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
454	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Effect of NN5401 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01134224. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134224. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
455	ICTRP WHO. Comparison of the Effect of NN5401 With the Effect of NN1250 and Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01173926. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01173926. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
456	ICTRP WHO. Bioequivalence Between Two Explorative Insulin Degludec Formulations and Between Two Explorative IDegAsp Formulations in Healthy Subjects. NCT01868581. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868581. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
457	ICTRP WHO. A randomised trial comparing efficacy and safety after intensification with either insulin aspart once daily as add-on or changing to basal bolus treatment with insulin degludec and insulin aspart in subjects with type 2 diabetes previously treated with insulin degludec/insulin aspart twice daily. EUCTR2012-003152-37-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003152-37-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
458	ICTRP WHO. A Study in advanced squamous non small cell lung cancer. EUCTR2012-003201-96-NL. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003201-96-NL. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
459	ICTRP WHO. Antidepressant Controlled Trial for Negative Symptoms in Schizophrenia. NCT01032083. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01032083. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
460	ICTRP WHO. A study in patients eligible for Calcium and Vitamin D supplementation to evaluate subject preference and acceptability of a new formulation of Calcichew D3. EUCTR2014-005619-18-GB. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005619-18-GB. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
461	ICTRP WHO. N/A. EUCTR2011-001250-28-FR. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001250-28-FR. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
462	ICTRP WHO. The efficacy of insulin degludec/liraglutide in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on GLP-1 receptor agonist and metformin therapy. EUCTR2012-000209-63-SK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	000209-63-SK. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
463	ICTRP WHO. A clinical trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in subjects with type 2 diabetes mellitus using two different titration algorithms. EUCTR2012-004625-25-HU. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004625-25-HU. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
464	ICTRP WHO. Comparison of Two NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. NCT00966368. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00966368. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
465	ICTRP WHO. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Explorative Formulation of Insulin Degludec. NCT01865279. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865279. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
466	ICTRP WHO. Comparison of Explorative Formulation of Insulin Degludec and Insulin Aspart Co-formulation Versus Explorative Formulation of Insulin Degludec and Insulin Aspart Separately Compared With Biphasic Insulin Aspart 30 in Male Subjects With Diabetes. NCT01865305. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865305. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
467	ICTRP WHO. Investigation of Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulation of Insulin Degludec in Male Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01865318. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865318. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
468	ICTRP WHO. Comparison of Two Identical NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. NCT01193387. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193387. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
469	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01467414. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467414. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
470	ICTRP WHO. Study to compare the clinical and radiological efficacy of 625 mg vs 1250 mg of oral methylprednisolone in patients with multiple sclerosis in relapse.. EUCTR2012-001965-34-ES. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001965-34-ES. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
471	ICTRP WHO. GRAVITAS. EUCTR2014-003923-23-GB. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003923-23-GB. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
472	ICTRP WHO. Safety, Tolerability and Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulations of Insulin Degludec and IDegAsp 50 in Healthy Japanese Subjects. NCT01865331. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865331.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.09.2018.	
473	ICTRP WHO. Single-Dose Phase 1 Study of TAK-792. NCT02448719. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448719. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
474	ICTRP WHO. Non-invasive Ventilation for Extubation Success in Infants Less Than 1,250 Grams. NCT02051491. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02051491. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
475	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Insulin Degludec/Insulin Aspart 15 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01773798. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01773798. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
476	ICTRP WHO. Investigation of the difference among long acting insulin products in type 1 diabetes. JPRN-UMIN000009965. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009965. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
477	ICTRP WHO. Treatment of a blood-clotting disorder as a consequence of a major injury with fresh plasma or blood-clotting factor concentrats (RETIC). EUCTR2011-004139-29-AT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004139-29-AT. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
478	ICTRP WHO. Comparison of ultralongacting insulin, glarugine and degludec in type 2 diabetes under basal-bolus insulin treatment. JPRN-UMIN000010518. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010518. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
479	ICTRP WHO. Effects of Recto-colic Enemas of Butyrate on the Digestive Disorders of Very Low Birth Weight Preterms <1250 Grams. NCT01536483. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01536483. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
480	ICTRP WHO. Randomized phase III trial comparing adjuvant S-1 to capecitabine in stage III colorectal cancer (JCOG0910, CRC Adj-CAPS). JPRN-UMIN000003272. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003272. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
481	ICTRP WHO. The comparison of blood glucose profile of diabetic patients who change Insulin Glargine to Insulin Degludec as basal insulin.. JPRN-UMIN000009627. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009627. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
482	ICTRP WHO. Effect of Insulin Degludec versus twice-daily administration of basal insulin in type 1 diabetes assessed by continuous glucose monitoring system. JPRN-UMIN000010474. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010474. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
483	ICTRP WHO. Efficacy and safety of insulin degludec in Japanese type	A5, Studientypen

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	2 diabetes. JPRN-UMIN000011550. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011550. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
484	ICTRP WHO. Effects of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in basal-bolus treatment in type 2 diabetes assessed by continuous glucose monitoring system. JPRN-UMIN000010248. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010248. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
485	ICTRP WHO. Early Surfactant to Reduce Use of Mechanical Breathing in Low Birth Weight Infants. NCT00005774. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005774. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
486	ICTRP WHO. A trial comparing sequential addition of insulin aspart versus further dose increase with insulin degludec/liraglutide in subjects with type 2 diabetes mellitus, previously treated with insulin degludec/liraglutide and metformin and in need of further intensification. EUCTR2013-002878-47-ES. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002878-47-ES. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
487	ICTRP WHO. Study for the efficacy and appropriate dosing of insulin degludec, an ultra long-acting insulin, in patients with type 1 diabetes. JPRN-UMIN000010634. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010634. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
488	ICTRP WHO. The effects of insulin Degludec on glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes. JPRN-UMIN000012199. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012199. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
489	ICTRP WHO. Investigation of the usefulness of insulin degludec in patients with type 1 diabetes. JPRN-UMIN000010893. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010893. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
490	ICTRP WHO. Study of the efficacy and safety of insulin degludec who treating with basal insulin glargine or insulin detemir in type 1 diabetes with the Basal-Bolus Therapy. JPRN-UMIN000012358. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012358. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
491	ICTRP WHO. Comparison of insulin glargine and insulin degludec in type 2 diabetes by continuous glucose monitoring system. JPRN-UMIN000010715. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010715. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
492	ICTRP WHO. Investigation of efficacy and safety of basal supported oral therapy by alternate-day insulin degludec injection. JPRN-UMIN000010885. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010885. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
493	ICTRP WHO. Study of impact of switching from existing long-acting insulin to insulin degludec, a new long-acting insulin, on glycemic control and frequency of hypoglycemia. JPRN-UMIN000012459.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012459. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
494	ICTRP WHO. Insulin Deguldec versus Glargine Once in Tochigi. JPRN-UMIN000011827. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011827. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
495	ICTRP WHO. The effects of insulin Degludec on glucose fluctuation in patients with type 1 diabetes. JPRN-UMIN000012198. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012198. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
496	ICTRP WHO. Investigation of efficacy and safety of insulin degludec or insulin glargine in type 2 diabetes with basal-bolus therapy. JPRN-UMIN000013872. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013872. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
497	ICTRP WHO. Evaluation of safety of insulin degludec on undergoing total-colonoscopy using continuous glucose monitoring. JPRN-UMIN000012265. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012265. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
498	ICTRP WHO. The efficacy of insulin degludec on plasma glucose control in diabetes mellitus. JPRN-UMIN000011333. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011333. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
499	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of GLP-1 first therapy compared with Insulin GLP-1 relay therapy in type 2 diabetes with inadequate glucose control: a randomized, open-label, multicenter parallel-group study. JPRN-UMIN000014140. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014140. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
500	ICTRP WHO. The efficancy of a new long-acting insulin degludec in patient with diabetes. JPRN-UMIN000011567. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011567. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
501	ICTRP WHO. Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Healthy Chinese Subjects. NCT01437592. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01437592. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
502	ICTRP WHO. Safety and Tolerability of Insulin Degludec/Liraglutide (A3) in Healthy Subjects. NCT01319240. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01319240. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
503	ICTRP WHO. Short-term efficacy and safety of Insulin Degludec in Japanese patiets with type 1 diabetes: a pilot study.. JPRN-UMIN000017474. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017474. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
504	ICTRP WHO. Effects of Shifting From Twice Daily Insulin Glargine or Detemir to Once Daily Insulin Degludec in Type 1 Diabetes.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT02360254. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02360254. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
505	ICTRP WHO. Factor XIII in patients with alcohol abuse disorder. ISRCTN41162940. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN41162940. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
506	ICTRP WHO. Study of the efficacy and safety of insulin degludec who treating with basal insulin glargine or insulin detemir in type 2 diabetes with the Basal-Bolus Therapy. JPRN-UMIN000015792. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015792. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
507	ICTRP WHO. Comparison of IDegAsp (Inclusive Three Explorative Formulations) With Insulin Degludec and Insulin Aspart Separately Injected in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01868568. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868568. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
508	ICTRP WHO. Experiences with a new regional citrate anticoagulation protocol for continuous venovenous hemofiltration using a phosphate containing replacement solution in critically ill patients. ACTRN12614001000695. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001000695. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
509	ICTRP WHO. Lapatinib plus capecitabine versus continued trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ErbB2-positive metastatic breast cancer developing brain metastasis/es. ISRCTN58771616. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58771616. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
510	ICTRP WHO. The comparison of basal insulin therapy with average daily risk range (ADRR).. JPRN-UMIN000019886. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019886. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
511	ICTRP WHO. a randomized crossover study between glargine U 300 and degludec in patients with type 1 diabetes. JPRN-UMIN000019525. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019525. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
512	ICTRP WHO. An Open-Label Randomized Phase III Study of Capecitabine(6 months) versus Capecitabine(12 months) as Adjuvant Chemotherapy for Stage III(Dukes‘C) Colon Cancer Patients.. JPRN-UMIN000001367. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001367. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
513	ICTRP WHO. Jikei-Evaluation of basal insulin analogue on (nocturnal) glycemic variability with continuous glucose monitoring -existing basal insulin analogue versus Tresiba ; insulin degludec - a new basal insulin analogue, in basal-bolus treatment in type 1 diabetes-. JPRN-UMIN000013817. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013817. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
514	ICTRP WHO. Jikei-Evaluation of basal insulin analogue on (nocturnal) glycemic variability with continuous glucose monitoring -existing basal insulin analogue versus Tresiba ; insulin degludec - a new basal insulin analogue, in basal-bolus treatment in type 2 diabetes-. JPRN-UMIN000013818. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013818. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
515	ICTRP WHO. Diagnostic accuracy of Digital Retinal Photography (DRP) in screening for Retinopathy of Prematurity (ROP) by non-ophthalmologists-a prospective study.. ACTRN12616001386426. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001386426. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
516	ICTRP WHO. A randomised open-labelled multicentre trial of the efficacy of epirubicin, oxaliplatin and capecitabine (EOX) with or without panitumumab in previously untreated advanced oesophago-gastric cancer. ISRCTN65080435. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN65080435. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
517	ICTRP WHO. Insulin degludec compared with conventional basal insulin in basal-bolus therapy with type 1 and type2 diabetes in outpatient: A 24-week, randomized, open-label, treat-to-target trial. JPRN-UMIN000021046. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021046. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
518	ICTRP WHO. Phase II study of lapatinib plus capecitabin for the HER2 overexpressing metastatic breast cancer patients pretreated with oral-FU agents.. JPRN-UMIN000002456. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002456. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
519	ICTRP WHO. DUAL™VII - Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs. basal-bolus therapy. EUCTR2014-003621-18-HU. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003621-18-HU. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
520	ICTRP WHO. A Study to Compare Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Insulin Glargine 300 U/mL (Toujeo®) to Insulin Degludec (Tresiba®) Under Steady State in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). EUCTR2015-004843-38-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004843-38-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
521	ICTRP WHO. Comparison of Insulin degludec vs. Insulin glargine using continuous glucose monitoring (CGM): Crossover study. JPRN-UMIN000010847. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010847. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
522	ICTRP WHO. Study of impact of switching from existing long-acting insulin to insulin degludec, a new long-acting insulin, on glycemic control and frequency of hypoglycemia (Study on inpatients). JPRN-UMIN000012458. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	UMIN000012458. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
523	ICTRP WHO. Adequate adjustment from insulin degludec to insulin pump therapy in patient with type 1 diabetes. JPRN-UMIN000013136. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013136. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
524	ICTRP WHO. Enhanced Motor Recovery Using Serotonergic Agents in Stroke. NCT01751854. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751854. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
525	ICTRP WHO. Insulin Degludeg / Insulin Aspart BID injection therapy versus GLP-1 analogue Liraglutide and Insulin Deguldec combination therapy in Tochigi. JPRN-UMIN000024865. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024865. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
526	ICTRP WHO. Comparison of glucose-lowering effect between long-acting insulin analogues in patients with type 2 diabetes mellitus. JPRN-UMIN000013414. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013414. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
527	ICTRP WHO. International, randomized, open-label, Phase 3 trial of gemcitabine/cisplatin plus PF-3512676 versus gemcitabine/cisplatin alone as first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. EUCTR2005-004557-10-SK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004557-10-SK. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
528	ICTRP WHO. The effect of Single tablet of fixed dose Mitiglinide and Voglibose or Linagliptine with Insulin Degludec.. JPRN-UMIN000013689. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013689. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
529	ICTRP WHO. Effect of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine on Glycemic Variability in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02680457. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02680457. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
530	ICTRP WHO. Effects of basal insulin therapy on postprandial glucose level. JPRN-UMIN000017637. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017637. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
531	ICTRP WHO. Study of the clinical utility and safety in combination use of the GLI-1 analogue and Insulin degludec in type 2 diabetic patients.. JPRN-UMIN000016966. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016966. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
532	ICTRP WHO. Insulin glargine 300 U/ml versus insulin degludec 100 U/ml in type 2 diabetic patients treated with basal-bolus insulin therapy. JPRN-UMIN000019969. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019969. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
533	ICTRP WHO. A randomized phase III study of adjuvant chemotherapy in patients with completely resected Non-Small-Cell Lung Cancer and low risk for recurrence. NTR1217. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1217. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
534	ICTRP WHO. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec and insulin glargine 300 units/mL in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately treated with basal insulin with or without oral antidiabetic drugs. EUCTR2016-002801-20-HU. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002801-20-HU. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
535	ICTRP WHO. Establishment of a new parameter of glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in type 1 diabetes.. JPRN-UMIN000018430. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018430. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
536	ICTRP WHO. Clinical study of changing dose fractionation patterns of preoperative intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in locally advanced rectal cancer. ChiCTR-ONC-12002387. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-12002387. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
537	ICTRP WHO. A randomized multicenter study of carboplatin-gemcitabine versus carboplatin-paclitaxel in elderly patients with non-small cell lung cancer with emphasis on geriatric assessment and quality of life: The NVALT-3 study.. NTR925. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR925. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
538	ICTRP WHO. The efficacy and the safety of the new long-acting insulin in patient with diabetes. JPRN-UMIN000020521. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020521. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
539	ICTRP WHO. The analysis of day-to-day glucose excursions when switching from biphasic insulin 30 to insulin degludec and aspart. JPRN-UMIN000021939. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021939. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
540	ICTRP WHO. Active plus: implementation and evaluation of two tailored physical activity interventions among the over-fifties.. NTR920. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR920. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
541	ICTRP WHO. Trial to conduct the safety and efficacy of a new combination of registered medicine for the treatment of advanced Nasopharyngeal Carcinoma (NPC).. NTR2740. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2740. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
542	ICTRP WHO. Population screening for colorectal cancer by colonoscopy or CT-colonography in the Netherlands.. NTR1829.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1829. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
543	ICTRP WHO. Efficacy and safety of thrice-weekly insulin degludec in elderly patients with type 2 diabetes. JPRN-UMIN000022239. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022239. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
544	ICTRP WHO. The efficacy of cap-assisted colonoscopy compared with regular colonoscopy in CRC screening participants.. NTR1888. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1888. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
545	ICTRP WHO. A randomised phase III trial of gemcitabine in paclitaxel-containing, epirubicin-based, adjuvant chemotherapy for women with early stage breast cancer. ISRCTN51146252. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN51146252. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
546	ICTRP WHO. Onderhoudsbehandeling met gemcitabine bij patiënten met longvlieskanker bij wie de tumor niet groeit na de eerste lijn chemotherapie met een pemetrexed –platinum combinatie. Een gerandomiseerde fase II studie.. NTR4132. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4132. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
547	ICTRP WHO. A study in people with type 2 diabetes to determine how well a meal-time insulin, LY900014, controls diabetes compared to Humalog (insulin lispro) when both are used along with a long-acting insulin. EUCTR2015-005357-12-ES. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005357-12-ES. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
548	ICTRP WHO. Onderzoek naar de gevoeligheid van tumorcellen uit pleuravocht voor verschillende chemotherapeutische middelen bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom of mesothelioom. NTR4775. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4775. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
549	ICTRP WHO. NIPPV Versus Bi-level Nasal Continuous Positive Airway Pressure Following Extubation. NCT02842190. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02842190. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
550	ICTRP WHO. Analysis of IgE level change by normal diet in healthy subjects. JPRN-UMIN000018475. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018475. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
551	ICTRP WHO. Comparative study between effects of insulin degludec and glargine U300 on nighttime blood glucose fluctuation -Investigasion using flash glucose monitoring system-. JPRN-UMIN000026829. Adresse:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026829. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
552	ICTRP WHO. In Hiroshima, Tresiba (Insulin Degludec) Effect and Safty in Diabetes study. JPRN-UMIN000011037. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011037. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
553	ICTRP WHO. A Phase I/II study of continuous oral treatment with BIBF 1120 added to standard gemcitabine/cisplatin therapy in first line NSCLC patients with squamous cell histology.. EUCTR2010-019707-32-GB. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019707-32-GB. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
554	ICTRP WHO. Effects of continuous exercise on time spent in euglycemia and inflammation under the treatment of insulin degludec in patients with type 1 diabetes. EUCTR2017-000922-37-AT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000922-37-AT. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
555	ICTRP WHO. An open-label randomized controlled trial on the efficacy of switching from insulin glargine U100 to insulin glargine U300 or insulin degludec in type2 diabetes mellitus. JPRN-UMIN000025122. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025122. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
556	ICTRP WHO. Tresiba injection in the morning or evening trial. JPRN-UMIN000024077. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024077. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
557	ICTRP WHO. Study of Gemcitabine-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab in the First-Line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. EUCTR2016-002041-31-BE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002041-31-BE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
558	ICTRP WHO. Relationship between a low fructose consumption and insulin resistance. ISRCTN41579277. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN41579277. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
559	ICTRP WHO. Multicentre international study of capecitabine ± bevacizumab as adjuvant treatment of colorectal cancer. ISRCTN45133151. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN45133151. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
560	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Toujeo® Versus Tresiba® in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Oral Antihyperglycemic Drug(s) ± GLP-1 Receptor Agonist. EUCTR2015-005101-36-DK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005101-36-DK. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
561	ICTRP WHO. Basal and pre-meal insulin versus standard therapy for the inpatient manegement of type 2 diabetes: The IDA2 study.	A7, Publikationstyp

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	EUCTR2016-002910-38-DK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002910-38-DK. Aufgerufen am: 04.09.2018.	trifft nicht zu
562	ICTRP WHO. Study of the effect of novel analogues of insulin in people with type 1 diabetes. EUCTR2016-002915-17-ES. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002915-17-ES. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
563	ICTRP WHO. A Trial Comparing the Effect of Exercise on Blood Glucose in Subjects With Type 1 Diabetes, Who Are Treated With Either Insulin Degludec or Insulin Glargine. NCT01704417. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704417. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
564	ICTRP WHO. A Phase III, adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with node positive breast cancer: Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamide (TAC); Dose-Dense (DD) Doxorubicin/Cyclophosphamide followed by DD Paclitaxel (DD AC-P);DD AC followed by DD Paclitaxel plus Gemcitabine (DD AC-PG) - NSABP B-38. EUCTR2005-004822-19-IE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004822-19-IE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
565	ICTRP WHO. THE IMPACT OF VITAMIN D ON PHYSICAL TRAINING OF VITAMIN D DEFICIENT PATIENTS WITH COPD: A PROSPECTIVE RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED DOUBLE-BLIND MULTI-CENTRE STUDY. EUCTR2014-001250-41-SE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001250-41-SE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
566	ICTRP WHO. Comparison of NN5401 Versus Biphasic Insulin Aspart 30 on a Twice Daily Regimen in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT00842361. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842361. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
567	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Flexible vs. Fixed Dosing and Simple vs. Stepwise Titration With Once Daily (OD) Insulin Degludec in Inadequately Treated Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01880736. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01880736. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
568	ICTRP WHO. Phase I Study of Ixabepilone Plus Lapatinib With or Without Capecitabine in the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer. NCT00634088. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634088. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
569	ICTRP WHO. Switching From Insulin Glargine to Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (BEGIN™). NCT01135992. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135992. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
570	ICTRP WHO. A trial comparing the efficacy and safety of insulin	A2, Intervention

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	degludec three times weekly in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms - BEGIN™: EASY USE. EUCTR2010-022304-50-SK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022304-50-SK. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
571	ICTRP WHO. Evaluation of the tolerance and efficacy of Monoprost in patients with Glaucoma or Ocular Hypertension, stabilized with Lumigan or Xalatan with signs of ocular surface intolerance. EUCTR2013-001250-10-GB. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001250-10-GB. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
572	ICTRP WHO. Randomized Comparative Study on the Clinical Usefulness of PICOPREP and MOVIPREP. JPRN-UMIN000026944. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026944. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
573	ICTRP WHO. Comparison of ultralongacting insulin, glargine and degludec in type2 diabetes. JPRN-UMIN000010447. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010447. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
574	ICTRP WHO. Randomised trial of surgical resection with or without pre-operative chemotherapy in patients with operable non-small lung cancer (NSCLC) of any stage.. NTR924. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR924. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
575	ICTRP WHO. Docetaxel versus Docetaxel and Lapatinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). An open label multicenter randomized phase II study. A study of the Dutch Head and Neck Cancer Group (DHNCG) (NWHHT 08-02).. NTR2507. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2507. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
576	ICTRP WHO. The effect of insulin degludec on risk of symptomatic nocturnal hypoglycaemia in subjects with type 1 diabetes and high risk of nocturnal severe hypoglycaemia - HypoDeg. EUCTR2014-001942-24-DK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001942-24-DK. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
577	ICTRP WHO. Chemotherapy +/- vitamine supplementation in advanced Esophagogastric cancer.. NTR470. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR470. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
578	ICTRP WHO. A Study of Indinavir Plus Ritonavir Plus Two NRTIs vs. Nelfinavir Plus Two NRTIs in HIV Positive Patients (0639-112)(COMPLETED). NCT00541463. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541463. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
579	ICTRP WHO. Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00611884. Adresse:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00611884. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
580	ICTRP WHO. Efficacy and safety of once daily insulin IDeg/Asp switching from basal insulin in inadequately controlled Japanese patients with type 2 diabetes: A 4-week, randomized, open-label, treat-to-target trial. JPRN-UMIN000021629. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021629. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
581	ICTRP WHO. The Effect of Single Doses of the Motilin Receptor Agonist GSK962040 in Type I Diabetic Patients With Gastroparesis. NCT00861809. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00861809. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
582	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Pharmacokinetic (Mode of Action in the Body) and Safety Profiles of NN1250 (Insulin Degludec) in Subjects With Various Degrees of Impaired Liver Function and in Subjects With Normal Liver Function. NCT00976326. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976326. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
583	ICTRP WHO. A study in people with type 1 diabetes to determine how well a meal-time insulin, LY900014, controls diabetes compared to Humalog (insulin lispro) when both are used along with a long-acting insulin.. EUCTR2015-005356-99-SE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005356-99-SE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
584	ICTRP WHO. Comparison of NN1250 Versus Insulin Detemir, Both Combined With Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT00841087. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00841087. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
585	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Young and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes. NCT00964418. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00964418. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
586	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Within-subject Variability of NN1250 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT00961324. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961324. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
587	ICTRP WHO. Safety and Tolerability of NN9068 in Healthy Male Volunteers. NCT00983021. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00983021. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
588	ICTRP WHO. A Trial Investigating the NN1250 Concentration-time Curve in Subjects With Various Degrees of Renal Impairment and in Subjects With Normal Renal Function. NCT01006057. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006057. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
589	ICTRP WHO. The Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes of Different Race and/or Ethnic Origin. NCT01043510. Adresse:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01043510. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
590	ICTRP WHO. Comparison of Hypoglycaemic Response Between NN1250 and Insulin Glargine in Type 1 Diabetics. NCT01002768. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01002768. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
591	ICTRP WHO. Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. NCT01046110. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01046110. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
592	ICTRP WHO. A Trial Comparing the Efficacy of Insulin Degludec With Insulin Glargine on Glycaemic Control Using Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 1 Diabetes. NCT01569841. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569841. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
593	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart Once Daily Plus Insulin Aspart for the Remaining Meals Versus Insulin Detemir Once or Twice Daily Plus Meal Time Insulin Aspart in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT01835431. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835431. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
594	ICTRP WHO. Effect of NN5401 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01051102. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01051102. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
595	ICTRP WHO. Comparison of Two NN1250 Formulations in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01076634. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076634. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
596	ICTRP WHO. Metabolic and Molecular Response Evaluation for the Individualization of Therapy in Adenocarcinomas of the Gastroesophageal Junction. EUCTR2014-000860-16-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000860-16-DE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
597	ICTRP WHO. The crossover study using insulin degludec in basal-bouls insulin therapy of childhood type 1 diabetes. JPRN-UMIN000013604. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013604. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
598	ICTRP WHO. Randomized crossover multi-facility joint comparative test to evaluate the effect on type 1 diabetic patient‘s blood glucose fluctuation due to difference in long-acting insulin (Insulin Degludec vs Insulin Glargine U300). JPRN-UMIN000029630. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029630. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
599	ICTRP WHO. A Trial Evaluating the Effect of NN1250 at Steady State Conditions in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01114542. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01114542. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
600	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01135927. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135927. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
601	ICTRP WHO. Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01059799. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059799. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
602	ICTRP WHO. A Trial Comparing the Effect of NN1250 After Different Routes of Injection in Healthy Subjects. NCT01151072. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01151072. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
603	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Exposure of NN5401 in Young Adults and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01174303. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01174303. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
604	ICTRP WHO. Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart Twice Daily and Biphasic Insulin Aspart Twice Daily in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Before, During and After Ramadan. NCT02648217. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648217. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
605	ICTRP WHO. Investigation of the Response Relationship of NN5401 in Type 1 Diabetics. NCT00993096. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993096. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
606	ICTRP WHO. A Trial Evaluating the Blood Glucose-lowering Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01154881. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154881. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
607	ICTRP WHO. Investigating the Effectiveness of Tresiba® (Insulin Degludec) After Switching Basal Insulin in a Population With Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02662114. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662114. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
608	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (B-FAST). JPRN-JapicCTI-183836. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183836. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
609	ICTRP WHO. The Effects of Erythropoietin (EPO) on the Transfusion Requirements of Very Low Birth Weight Infants. NCT01203514.	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01203514. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
610	ICTRP WHO. Comparison of NN5401 With Insulin Glargine in Insulin Naive Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01272193. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272193. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
611	ICTRP WHO. A Trial Comparing the Efficacy, Patient-reported Outcomes and Safety of Insulin Degludec 200 U/mL vs Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Requiring High-dose Insulin. NCT01570751. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01570751. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
612	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered NNC0148-0287 (Insulin 287) in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT02148861. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02148861. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
613	ICTRP WHO. Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart and BIAsp 30 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT02762578. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02762578. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
614	ICTRP WHO. antiplatelet effects of garlic. IRCT2012073110453N1. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120731104 53N1. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
615	ICTRP WHO. Comparison of Two Insulin Degludec Formulations in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01364428. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01364428. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
616	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes Using Two Dosing Regimens. NCT01365507. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01365507. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
617	ICTRP WHO. Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01336023. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336023. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
618	ICTRP WHO. Phase I trial of S-1 plus Lapatinib in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer. JPRN-UMIN000004921. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004921. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
619	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN5401 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01590836. Adresse:	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590836. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
620	ICTRP WHO. Exemestane, Pemetrexed Disodium, and Carboplatin in Treating Post-Menopausal Women With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. NCT01664754. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01664754. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
621	ICTRP WHO. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01392573. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392573. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
622	ICTRP WHO. A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events. NCT01959529. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01959529. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
623	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients of All Age Groups Excluding Less Than 12 Months Old Infants With Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in Korea. NCT02779413. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779413. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
624[a]	ICTRP WHO. A Double-blinded Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec Both in Combination With Metformin in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Basal or Pre-ix/Combination Insulin Therapy and Oral Anti-diabetic Drugs. NCT02911948. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02911948. Aufgerufen am: 04.09.2018[a].	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
625	ICTRP WHO. A Trial to Investigate the Impact of Nocturnal Hypoglycaemia on Sleep in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01780272. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780272. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
626	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Healthy Chinese Subjects. NCT02844790. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02844790. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
627	ICTRP WHO. Non-interventional, Post Marketing Surveillance Study of Xultophy™ (Insulin Degludec/Liraglutide) to Evaluate Long Term Safety and Efficacy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in India. NCT03070704. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070704. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
628	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (the Exposure of the Trial Drug in the Body) and Pharmacodynamics (the Effect of the Investigated Drug on the Body)	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	of Insulin 287 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT02964104. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964104. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
629	ICTRP WHO. A Study of the Effectiveness of Xultophy® (Insulin Degludec/Liraglutide) in an Adult Real-world Population With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02754817. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02754817. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
630	ICTRP WHO. An Open-label, Multicenter, Phase 1b/2 Study to Evaluate Necitumumab in Combination with Gemcitabine and Cisplatin in the First-Line Treatment of Patients with Advanced (Stage IV) Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). JPRN-JapicCTI-132085. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132085. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
631	ICTRP WHO. A Pan Asian Trial Comparing Efficacy and Safety of NN5401 and Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. NCT01059812. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059812. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
632	ICTRP WHO. Investigating the Safety and Effectiveness of Insulin Degludec in a Real World Population With Type 1 and 2 Diabetes Mellitus. NCT02392117. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392117. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
633	ICTRP WHO. The effects of Omega-3 and nano-curcumin on migraine disorder. IRCT2015073123434N1. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150731234 34N1. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
634	ICTRP WHO. A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, Both With Insulin Aspart as Mealtime Insulin in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT02034513. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02034513. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
635	ICTRP WHO. A Non-interventional, Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Tresiba® (Insulin Degludec) to Evaluate Long Term Safety and Efficacy in Patients With Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in India. NCT02117622. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117622. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
636	ICTRP WHO. The effect of Omega 3 supplementation on oxidative stress in diabetic patient type 2. IRCT20150926024198N4. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150926024 198N4. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
637	ICTRP WHO. Randomised Open Label Study of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Ramadan. NCT03349840. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03349840. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
638	ICTRP WHO. Investigation of the efficacy of lapatinib plus temozolomide combination, in recurrent brain tumors. A phase I/II study.. ACTRN12611000418976. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000418976. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
639	ICTRP WHO. A Clinical Trial Comparing Glycaemic Control and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Insulin Glargine (IGlar) as add-on Therapy to SGLT2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02773368. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02773368. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
640	ICTRP WHO. The efficacy of insulin degludec/insulin aspart switching from insulin glargine or degludec about glycemic metabolism in type 2 diabetes patients. JPRN-UMIN000025199. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025199. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
641	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 U/mL versus Insulin Degludec in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Crossover Study Using Continuous Glucose Monitoring Profiles. JPRN-UMIN000031044. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031044. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
642	ICTRP WHO. A Phase II Trial of a Protease Inhibitor, Nelfinavir (NFV), Given With Definitive, Concurrent Chemoradiotherapy (CTRT) in Patients With Locally-Advanced, Human Papilloma Virus (HPV) Negative, Squamous Cell Carcinoma Larynx. NCT02207439. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207439. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
643	ICTRP WHO. Comparing Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Insulin Degludec and Insulin Glargine 300 U/mL at Steady-state Conditions in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT02536859. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536859. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
644[a]	ICTRP WHO. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec and Liraglutide in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.. NCT02607306. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607306. Aufgerufen am: 04.09.2018[a].	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
645	ICTRP WHO. A Trial Comparing Insulin Degludec and Glargine U100 for Management of Hospitalized and Discharged Patients With Type 2 Diabetes. NCT03336528. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336528. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
646	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid® Both in Combination With Insulin Degludec in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. NCT02670915. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670915.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.09.2018.	
647	ICTRP WHO. Fructose in Exercising Individuals With Type 1 Diabetes Using Insulin Degludec. NCT03497260. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03497260. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
648	ICTRP WHO. Preoperative chemotherapy followed by hepatic resection for resectable UICC7 StageIIIA, IIIB hepatocellular carcinoma, A phase II clinical trial. JPRN-UMIN000030739. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030739. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
649	ICTRP WHO. Weight loss and omega 3. IRCT201504267903N4. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201504267903N4. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
650	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Toujeo® Versus Tresiba® in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Oral Antihyperglycemic Drug(s) ± GLP-1 Receptor Agonist. NCT02738151. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738151. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
651	ICTRP WHO. Research study comparing a new medicine "fast-acting insulin aspart" to another already available medicine NovoRapid® in people with type 2 diabetes. EUCTR2016-000878-38-BG. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000878-38-BG. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
652	ICTRP WHO. Change in variability of glucose daily profile by switching insulin Glargine to insulin Ddegludec in patients with diabetes -prospective open-label observational trial-. JPRN-UMIN000010148. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010148. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
653	ICTRP WHO. Study on intensive chemotherapy in patients with breast cancer with 1 to 3 metastatic lesions. The breast tumor has to harbor homologous recombination deficiency. EUCTR2012-000838-19-NL. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000838-19-NL. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
654	ICTRP WHO. Treatment optimisation trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD.. ACTRN12617000087358. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000087358. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
655	ICTRP WHO. A Trial Comparing Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec, and Liraglutide in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Antidiabetic Drugs (OADs). NCT03172494. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03172494. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
656	ICTRP WHO. Which is the best long-acting insulin to reduce hypoclycemia ? Comparison of Insulin glargine 300 U/ml vs. Insulin degludec vs. Insulin glargine 100 U/ml using FreeStyle Libre Pro: randomised triple crossover study. JPRN-UMIN000025952. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025952. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
657	ICTRP WHO. A clinical trial to compare the effects of two chemotherapy regimens (vinflunine plus capecitabine versus capecitabine alone) in patients with advanced breast cancer.. CTRI/2009/091/000607. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000607. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
658	ICTRP WHO. A French Protocol for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Children and Adolescents. NCT02716233. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716233. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
659	ICTRP WHO. Validation of a Multimodal Indicator of Depth of Anesthesia. NCT02742012. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02742012. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
660	ICTRP WHO. Comparison of NN1250 with insulin glargine in type 2 diabetes. CTRI/2009/091/000804. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000804. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
661[a]	ICTRP WHO. A Regulatory Post Marketing Surveillance (rPMS) Study of Ryzodeg® FlexTouch® (Insulin Degludec /Insulin Aspart) to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in Korea. NCT03416855. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03416855. Aufgerufen am: 04.09.2018[a].	A5, Studientypen nicht erfüllt
662	ICTRP WHO. Reducing the Risk of Metabolic Decompensation in Diabetic Adolescents by Supervised School Administration of Insulin. NCT03400501. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03400501. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
663	ICTRP WHO. Insulin Degludec and Symptomatic Nocturnal Hypoglycaemia. NCT02192450. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192450. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
664	ICTRP WHO. Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Ryzodeg™ (Insulin Degludec/Insulin Aspart) in Patients With Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in India. NCT02230618. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02230618. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
665	ICTRP WHO. A study to determine the comparative efficacy of Lapatinib vs. Trastuzumab, Each with a Taxane, in the treatment of First Line Metastatic Breast Cancer. CTRI/2011/08/001962. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	962. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
666	ICTRP WHO. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide and insulin degludec in subjects with type 2 diabetes. CTRI/2012/01/002367. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002367. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
667	ICTRP WHO. The study will be conducted to monitor safety and compare the bioavailability of Capecitabine 500 mg tablets of Sun Pharmaceutical Industries Limited, India, and Xeloda (Capecitabine) 500 mg of Roche Registration Ltd. after administration of single dose, in Cancer patients under fed conditions.. CTRI/2011/10/002090. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/10/002090. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
668	ICTRP WHO. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine 300 Units/mL in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Treated With Basal Insulin With or Without Oral Antidiabetic Drugs. NCT03078478. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078478. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
669	ICTRP WHO. EGF106708 : Phase-III trial with adjuvant treatment of patients with ErbB2 overexpressing and/or amplified breast cancer who have undegone masectomy and have received at least four cycles of an approved anthracycline-based (neo-) adjuvant chemotherapy regimen.. CTRI/2009/091/000478. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000478. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
670	ICTRP WHO. Basal-bolus Insulin Therapy Versus Standard Therapy for the Inpatient Management of Type 2 Diabetes: the IDA2 Study. NCT03244241. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244241. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
671	ICTRP WHO. Whole Body Vibration and Pelvic Floor Exercises on Urinary Incontinence. NCT03325660. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325660. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
672	ICTRP WHO. A Clinical trial intended to compare two formulations of Capecitabine tablets, in patients with Breast Cancer, Dukeâ??s C Colon Cancer or Colorectal Cancer.. CTRI/2012/08/002945. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002945. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
673	ICTRP WHO. Comparison of NN1250 with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes never treated with insulin. CTRI/2010/091/000024. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000024. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
674	ICTRP WHO. A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Basal-bolus Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02420262. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420262.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.09.2018.	
675	ICTRP WHO. The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist and OAD Therapy. NCT01676116. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01676116. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
676	ICTRP WHO. Maintaining temperature of clinically well low birth weight babies in a low cost incubator â?? a preliminary study. CTRI/2015/10/006316. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/10/006316. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
677	ICTRP WHO. A clinical trial of Capeciatabine to compare the bioequivalence of test and reference products. CTRI/2011/10/002069. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/10/002069. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
678	ICTRP WHO. EGF110656 : LOGiC - Lapatinib Optimization Study in ErbB2 (HER2) Positive Gastric Cancer: A Phase III Global, Blinded Study Designed to Evaluate Clinical Endpoints and Safety of Chemotherapy Plus Lapatinib. CTRI/2009/091/000498. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000498. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
679	ICTRP WHO. The study will be conducted to monitor safety and compare the bioavailability of Capecitabine 500 mg tablets of Sun Pharmaceutical Industries Ltd., India, and Xeloda (Capecitabine) 500 mg of Roche Registration Ltd., after administration of single dose, in Cancer patients under fed conditions.. CTRI/2011/12/002288. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002288. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
680	ICTRP WHO. A Trial for Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events. CTRI/2014/03/004505. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/03/004505. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
681	ICTRP WHO. Comparison of NN1250 plus insulin Aspart with insulin Detemir plus insulin Aspart in type 1 diabetes.. CTRI/2010/091/000145. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000145. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
682	ICTRP WHO. Treatment of Chronic Frontal Sinusitis by a Simple Technique Using Dilation Balloons. NCT02509663. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02509663. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
683	ICTRP WHO. Post-marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Long-term Use With Tresiba®. NCT01984372. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984372. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
684	ICTRP WHO. A trial is to compare the efficacy and safety of NN5401 insulin degludec and insulin aspartIDegAsp with insulin glargine IGlar both as add on to subjects ongoing treatment with metformin and at least one OAD oral anti diabetic drug. CTRI/2010/091/000623. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000623. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
685	ICTRP WHO. Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart Twice Daily and Biphasic Insulin Aspart Twice Daily in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Before, During and After Ramadan. CTRI/2015/12/006437. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/12/006437. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
686	ICTRP WHO. A 2-year clinical trial comparing the effectiveness of IDegLira against insulin glargine in being able to control blood glucose in patients with Type II Diabetes who are inadequately controlled on oral anti-diabetics. CTRI/2016/05/006966. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006966. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
687	ICTRP WHO. Comparison of NN1250 plus insulin aspart with insulin detemir plus insulin aspart in type 1 diabetes: An extension trial to NN1250-3585. CTRI/2010/091/001097. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001097. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
688	ICTRP WHO. Impact on the Oxidative Stress of the Different Analogues of Insulin in People With Type 1 Diabetes. (Ineox Study). NCT03328845. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03328845. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
689	ICTRP WHO. Evaluation of Glycaemic Control Using GlucoTab® With Insulin Degludec in Hospitalized Patients With Diabetes Mellitus Type 2. NCT03387787. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387787. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
690	ICTRP WHO. Usefulness and safety of Faster-acting Insuin Aspart is being compared to NovoRapid (Fast acting insulin) both in combination with marketed product Tresiba (Insulin Degludec) in adults with Type-1 diabetes.. CTRI/2016/06/007031. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/06/007031. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
691	ICTRP WHO. A clinical trial to study the bioequivlence study of Capeciatabine in Locally Advanced Breast Cancer or Metastatic Breast Cancer or Colorectal Cancer patients under fed condition. CTRI/2011/091/000032. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/091/000032. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
692	ICTRP WHO. Comparison of LY900014 to Insulin Lispro in Adults with Type 2 Diabetes. CTRI/2017/08/009450. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	450. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
693	ICTRP WHO. Is the transdermal fentanyl patch an efficient way for acute postoperative pain control?. KCT0002221. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002221. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
694	ICTRP WHO. A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2 Directed Regimens in the Metastatic Setting. KCT0001143. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001143. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
695	ICTRP WHO. Trial to validate a method based on a blood sample to diagnose the disease bile acid diarrhoea. EUCTR2016-002217-22-DK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002217-22-DK. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
696	ICTRP WHO. Two-way crossover comparison of insulin glargine and insulin degludec in basal-bolus therapy using continuous glucose monitoring.. JPRN-UMIN000013285. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013285. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
697	ICTRP WHO. A Clinical study Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec in combination with Liraglutide, Insulin Degludec alone and Liraglutide alone in patients With Type 2 Diabetes. CTRI/2011/11/002119. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/11/002119. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
698	ICTRP WHO. To study how safe and efficacious Gemcitabine with Cisplatin in lung cancer patients. CTRI/2011/05/001722. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/05/001722. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
699	ICTRP WHO. Viability Testing and Transplantation of Marginal Livers. NCT02740608. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740608. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
700	ICTRP WHO. Research Study Comparing Insulin Degludec to Insulin Detemir, Together With Insulin Aspart, in Pregnant Women With Type 1 Diabetes. NCT03377699. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377699. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
701	ICTRP WHO. Changes in stool habits and in the balance and regulation of bile acids after surgical removal of the gall bladder. EUCTR2016-004692-53-DK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004692-53-DK. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
702[a]	ICTRP WHO. A 104 Week Clinical Trial Comparing Long Term Glycaemic Control of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Insulin Glargine Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02501161. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501161.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.09.2018[a].	
703	ICTRP WHO. An Open-Label Study of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (EMILIA). CTRI/2011/07/001865. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001865. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
704	ICTRP WHO. A Trial to Investigate the Single Dose Pharmacokinetics of Insulin Degludec/Liraglutide Compared With Insulin Degludec and Liraglutide in Healthy Chinese Subjects. NCT03292185. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292185. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
705	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Effect of Acute Hypoglycaemia on Cognitive Function and Brain Activation Patterns in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01789593. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789593. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
706	ICTRP WHO. A comparison of rapid versus slow feeding in infants 1250 grams birth weight. CTRI/2014/06/004663. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/06/004663. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
707	ICTRP WHO. The bioequivalence study of Capecitabine in Patients with Breast or Colorectal Cancer under Fed condition. CTRI/2013/11/004145. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/11/004145. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
708	ICTRP WHO. Post-marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Long-term Use With Ryzodeg®. NCT02821052. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821052. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
709	ICTRP WHO. Comparison of the efficacy and safety of insulin degludec/aspart (twice-daily injections), insulin glargine 300 Units/mL and insulin glulisine (Basal plus therapy).. JPRN-UMIN000030648. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030648. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
710	ICTRP WHO. Feaseability and security of the treatment of pulmonary disease in preterm babies with Mesenchymal Stem Cell Therapy.. EUCTR2014-003108-56-ES. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003108-56-ES. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
711	ICTRP WHO. A Non-interventional, Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Ryzodeg™ (Insulin Degludec/ insulin aspart) to Evaluate Long Term Safety and Efficacy in Patients With Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in India. CTRI/2015/12/006442. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/12/006442. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
712	ICTRP WHO. A Multiple Dose Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of	A6, Studiendauer

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Subcutaneously Administered NNC0148-0287 (Insulin 287) in Subjects With Type 2 Diabetes. DRKS00007225. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007225. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
713	ICTRP WHO. A Study Comparing Capecitabine Capsule 500 mg (Intas Pharmaceuticals Ltd., India) To The Reference Listed Drug Xeloda® (Capecitabine 500 mg; Roche Pharmaceuticals) In Patients Of Breast Cancer Or Colorectal Cancer Under Fed Condition. CTRI/2016/03/006741. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/03/006741. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
714	ICTRP WHO. Evaluation of the effect of omega-3 supplementation on lipid profile, insulin resistance, inflammatory parameters and SIRT1 in obese children and adolescents, a randmized placebo controlled clinical trial. IRCT201612014585N10. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201612014585N10. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
715	ICTRP WHO. To Compare the Effect and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart vs. Insulin Glargine Plus Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin With or Without Oral Antidiabetic Treatment in Need of Treatment Intensification.. CTRI/2017/01/007650. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007650. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
716	ICTRP WHO. Multicenter Phase-II-Study with Capecitabine/Trastuzumab as first-line therapy for advanced HER2-overexpressing pancreas carcinoma. DRKS00000600. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000600. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
717	ICTRP WHO. Role of Nelfinavir during chemoradiation for Cervical Cancer. CTRI/2017/08/009265. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009265. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
718	ICTRP WHO. The effects of Omega 3 fatty acid supplements on treatment of type 2 diabetes complications. IRCT2015061922769N3. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015061922769N3. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
719	ICTRP WHO. A PHASE II STUDY OF EVEROLIMUS IN COMBINATION WITH EXEMESTANE VERSUS EVEROLIMUS ALONE VERSUS CAPECITABINE IN ADVANCE BREAST CANCER.. PER-024-13. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-13. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
720	ICTRP WHO. Comparison of LY900014 to Insulin Lispro in Adults with Type 1 Diabetes. CTRI/2017/09/009591. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009591. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
721	ICTRP WHO. A clinical trial comparing glycaemic control and safety	A2, Intervention

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin glargine (IGlar) as add-on therapy to SGLT2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. EUCTR2015-001596-48-SI. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001596-48-SI. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
722	ICTRP WHO. A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, With or Without OADs in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT02030600. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030600. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
723	ICTRP WHO. Comparison of Insulin glargine U-300 vs Insulin degludec using FreeStyle Libre Pro:randomised crossover study. JPRN-UMIN000026780. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026780. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
724	ICTRP WHO. DS-8201a Versus Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Pretreated With Prior Standard of Care. JPRN-JapicCTI-184017. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184017. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
725	ICTRP WHO. Research study comparing insulin degludec to insulin detemir, together with insulin aspart, in pregnant women with type 1 diabetes. EUCTR2017-000048-17-DK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000048-17-DK. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
726	ICTRP WHO. Safety Study of FluMist With and Without Ampligen. NCT01591473. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01591473. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
727	ICTRP WHO. Glycemic variability from switching to steady state in patients treated with long-acting insulin: randomised crossover study. JPRN-UMIN000032856. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032856. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
728	ICTRP WHO. Insulin Degludec Titration Using Mobile Insulin Dosing System. NCT03091712. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03091712. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
729	ICTRP WHO. Selumetinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With Activating MAPK Pathway Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial). NCT03213691. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213691. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
730	ICTRP WHO. TyVAC Bangladesh: Typhoid Vaccine Trial. ISRCTN11643110. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11643110. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
731	ICTRP WHO. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Different Dose Adjustment Regimens for Insulin Degludec/Insulin Aspart in	A2, Intervention

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Previously Treated With Insulin Glargine. NCT01680341. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01680341. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
732	ICTRP WHO. A 26-week Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart BID and Insulin Degludec OD Plus Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Basal Insulin in Need of Treatment Intensification With Mealtime Insulin. NCT01713530. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01713530. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
733	ICTRP WHO. An open-label, randomised, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in combination with the EGF receptor antibody panitumumab (GemCisP) versus GemCis in the first-line therapy of locally advanced/metastatic urothelial carcinoma in patients with wild-type HRAS - PURO - AB 23/09. DRKS00003516. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003516. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
734	ICTRP WHO. Prospectively randomized, double-blind, multicenter phase II trial comparing the efficacy of chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin and sorafenib versus gemcitabine plus cisplatin and placebo in the treatment of advanced or metastatic urothelial carcinoma SUSE - AB 31/05. DRKS00003397. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003397. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
735	ICTRP WHO. Effects of continuous exercise on time spent in euglycemia and inflammation under the treatment of insulin degludec in patients with type 1 diabetes – a crossover, randomized trial. DRKS00013477. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00013477. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
736	ICTRP WHO. EVALUATION OF RESPONSE TO TWO SCHEDULES OF CAPECITABINE IN PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER. PER-043-14. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-043-14. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
737	ICTRP WHO. Advanced HIV Prevention (PrEP Chicago). NCT02896699. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02896699. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
738	ICTRP WHO. A 38 Week Trial Comparing Effect and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart vs. Insulin Glargine Plus Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin With or Without Oral Antidiabetic Treatment in Need of Treatment Intensification. NCT02906917. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906917. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
739	ICTRP WHO. An interventional study to arrest the progression of cognitive decline in diabetic patients at high risk of developing Alzheimer's disease by	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	reducing hypoglycemic events (low blood glucose).. EUCTR2017-004454-42-ES. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004454-42-ES. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
740	ICTRP WHO. Sensor-augmented Pump Versus Multiple Daily Injections With Degludec as Basal Insulin for Insulin Therapy in Type 1 Diabetes. NCT03557892. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03557892. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
741	ICTRP WHO. Comparison of two NN1250 formulations versus insulin glargine, all in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes. CTRI/2007/091/000042. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2007/091/000042. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
742	ICTRP WHO. A clinical trial to study the effect of vitamin A supplementation in babies with birth weight from 750 grams to 1250 grams. CTRI/2009/091/000010. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000010. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
743	ICTRP WHO. To evaluate the bioequivalence of two formulation of capecitabine Tablets 500 mg tablets in patients of Breast Cancer or Colorectal Cancer under fed condition. CTRI/2010/091/000136. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000136. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
744	ICTRP WHO. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF SLOW VS RAPID FEEDING IN NEONATES WITH ANTENATALLY DIAGNOSED ABSENT END DIASTOLIC FLOW IN UMBILICAL ARTERY. CTRI/2011/12/002297. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002297. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
745	ICTRP WHO. A Clinical trial intended to compare two formulations of Capecitabine tablets, in patients with Breast Cancer or Colorectal Cancer.. CTRI/2011/11/002171. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/11/002171. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
746	ICTRP WHO. A Bioequivalence study of two formulations of Capecitabine tablets in breast cancer and colorectal cancer patients.. CTRI/2012/01/002386. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002386. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
747	ICTRP WHO. To assess the safety and tolerability of a single oral dose of the Capecitabine test and reference formulations.. CTRI/2012/07/002778. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002778. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
748	ICTRP WHO. A trial to investigate the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide in subjects inadequately controlled with sulphonylurea alone or in combination with metformin..	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	CTRI/2012/10/003039. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/10/003039. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
749	ICTRP WHO. To assess the safety and tolerability of a single oral dose of the Capecitabine test and reference formulations. CTRI/2012/08/002940. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002940. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
750	ICTRP WHO. Bioequivalence study to compare Xeloda and Capecitabine tablets in patients with colorectal cancer or breast cancer. CTRI/2013/05/003665. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/05/003665. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
751	ICTRP WHO. A Non-interventional, Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Tresiba® (Insulin Degludec) to Evaluate Long Term Safety and Efficacy in Patients With Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in India. CTRI/2015/12/006436. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/12/006436. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
752	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart compared to NovoRapid® both in Combination with Insulin Degludec in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. CTRI/2017/03/007985. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/007985. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
753	ICTRP WHO. A clinical trial to compare the glycaemic control and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) with insulin glargine (IGlar) as add-on therapy to SGLT2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. CTRI/2016/08/007216. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007216. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
754	ICTRP WHO. To compare effects of early oral plus tube feed versus only tube feed in terms of achieving feeding tolerance in preterm very low birth weight infants.. CTRI/2017/10/010235. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010235. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
755	ICTRP WHO. A comparative study of Capecitabine Capsules 500 mg and Capecitabine tablet 500 mg in patients of breast, colon or rectal cancer. CTRI/2018/01/011492. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011492. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
756	ICTRP WHO. Predicting Development of Diabetes Mellitus in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplant. NCT02240381. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02240381. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
757	ICTRP WHO. A study of Durvalumab Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer. EUCTR2018-001375-21-NL. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001375-21-NL. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
758	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid® Both in Combination With Insulin Degludec in Adults With Type 1 Diabetes. NCT02500706. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500706. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
759	ICTRP WHO. RBC Irradiation, Anemia and Gut Injury. NCT02741648. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02741648. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
760	ICTRP WHO. A Trial Comparing Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Basal Insulin Therapy and Metformin With or Without One Other Oral Antidiabetic Drug (OAD). NCT03175120. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03175120. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
761	ICTRP WHO. A trial comparing effect and safety of insulin degludec/insulin aspart vs. insulin glargine plus insulin aspart in subjects with type 2 diabetes treated with basal insulin with or without oral antidiabetic treatment in need of treatment intensification. EUCTR2015-004768-12-CZ. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004768-12-CZ. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
762	ICTRP WHO. Insulin Degludec for the Management of Patient With Recurrent Diabetic Ketoacidosis. NCT03001323. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03001323. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
763	ICTRP WHO. Research Study Comparing a New Medicine "Fast-acting Insulin Aspart" to Another Already Available Medicine "NovoRapid"/"NovoLog" in People With Type 2 Diabetes. NCT03268005. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03268005. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
764	EU Clinical Trials Register. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec.... 2010-021560-15. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021560-15. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
765	EU Clinical Trials Register. This trial is a randomized, single-centre, double-blind, two-period cross-over glucose clamp trial to test for bioequivalence between two SIBA (IDeg) formulations in healthy subjects. This trial.... 2011-002949-35. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002949-35. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
766	EU Clinical Trials Register. A 26-weeks randomised, parallel two-arm, double-blind, multi-centre, multinational, treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	with insulin degludec.... 2011-002336-72. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002336-72. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
767	EU Clinical Trials Register. An extension trial to NN1250-3585 investigating safety and efficacy of NN1250 compared to insulin detemir in subjects with type 1 diabetes mellitus in a basal/bolus treatment regimen. 2009-015721-36. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015721-36. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
768	EU Clinical Trials Register. A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, treat-to-target, parallel group trial comparing SIBA (D) once daily + NovoRapid®, SIBA (E) once daily + NovoRapid® and insulin glargine once daily + No.... 2007-002474-60. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002474-60. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
769	EU Clinical Trials Register. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. 2008-008306-43. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008306-43. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
770	EU Clinical Trials Register. A trial investigating the efficacy and safety of NN1250 compared to insulin detemir in subjects with type 1 diabetes mellitus in a basal/bolus treatment regimen. 2009-011672-29. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011672-29. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
771	EU Clinical Trials Register. An extension trial to NN1250-3582 comparing safety and efficacy of NN1250 and insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin ± OADs in type 2 diabetes. 2009-015816-17. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015816-17. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
772	EU Clinical Trials Register. Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart compared to NovoRapid® both in combination with Insulin Degludec in Adults with Type 1 Diabetes. 2015-001047-36. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001047-36. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
773	EU Clinical Trials Register. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec three times weekly in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms. 2010-022304-50. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022304-50. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
774	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-blind, 2x2 Cross-over Euglycemic Clamp Study in Two Parallel Cohorts to Compare the	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of 0.4 and 0.6 U/kg/day Insulin Glargine (Tou.... 2015-004843-38. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004843-38. Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
775	EU Clinical Trials Register. A randomised, double blind, cross-over trial comparing the safety and efficacy of insulin degludec and insulin glargine, both with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 1 diabetes. 2012-001930-32. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001930-32. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
776	EU Clinical Trials Register. Effects of continuous exercise on time spent in euglycemia and inflammation under the treatment of insulin degludec in patients with type 1 diabetes – a crossover, randomized trial (InflamEx). 2017-000922-37. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000922-37. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
777	EU Clinical Trials Register. A trial comparing the efficacy and safety of adding liraglutide versus addition of insulin aspart with the largest meal to insulin degludec, both in combination with metformin, in subjects with typ.... 2011-001493-25. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001493-25. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
778	EU Clinical Trials Register. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms. 2010-022337-29. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022337-29. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
779	EU Clinical Trials Register. A randomised trial comparing efficacy and safety after intensification with either insulin aspart once daily as add-on or changing to basal bolus treatment with insulin degludec and insulin aspart.... 2012-003152-37. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003152-37. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
780	EU Clinical Trials Register. Exercise and Blood Glucose Levels in Patients with Type I Diabetes - a Pilot Study. 2013-004631-77. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004631-77. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
781	EU Clinical Trials Register. Impact on oxidative stress of novel analogues of insulin in people with type 1 diabetes. Low- intervention clinical trial. Ineox Study. 2016-002915-17. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002915-17. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
782	EU Clinical Trials Register. The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. 2011-004665-32. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004665-32. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
783	EU Clinical Trials Register. A 26-week, Multinational, Multi-centre, Open-Labelled, Randomised, Parallel, Efficacy and Safety Comparison of Insulin Degludec and Insulin Detemir in children and adolescents 1 to less than 18 yea.... 2011-003148-39. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003148-39. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
784	EU Clinical Trials Register. An extension trial comparing safety and efficacy of NN5401 with insulin glargine in subjects with type 2 diabetes Ensayo de extensión para comparar la eficacia y seguridad de NN5401 frente a insuli.... 2009-015839-33. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015839-33. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
785	EU Clinical Trials Register. A 24-Week, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of Toujeo® and Tresiba® in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately.... 2015-005101-36. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005101-36. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
786	EU Clinical Trials Register. Efficacy and Safety of Fast-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid® both in Combination with Insulin Degludec with or without Metformin in Adults with Type 2 Diabetes. 2016-000878-38. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000878-38. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
787	EU Clinical Trials Register. The effect of insulin degludec on risk of symptomatic nocturnal hypoglycaemia in subjects with type 1 diabetes and high risk of nocturnal severe hypoglycaemia. 2014-001942-24. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001942-24. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
788	EU Clinical Trials Register. Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart compared to NovoRapid® both in Combination with Insulin Degludec in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. 2014-002568-33. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002568-33. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
789	EU Clinical Trials Register. GLP-1 Receptor Agonist interVentIon for poor responders afTer bariAtric Surgery: The GRAVITAS trial. 2014-003923-23. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003923-23. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
790	EU Clinical Trials Register. Basal-bolus insulin therapy with Insulin Degludec and insulin Aspart versus standard therapy for the inpatient management of type 2 diabetes: The IDA2 study. 2016-002910-38. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002910-38. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
791	EU Clinical Trials Register. A trial comparing the effect and safety of insulin degludec versus insulin detemir, both in combination with insulin aspart, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes.. 2017-000048-17. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000048-17. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
792	EU Clinical Trials Register. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec and insulin glargine 300 units/mL in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately treated with basal insulin with or without ora.... 2016-002801-20. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002801-20. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
793	EU Clinical Trials Register. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. 2009-016779-31. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016779-31. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
794	EU Clinical Trials Register. A trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events. 2013-002371-17. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002371-17. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
795	EU Clinical Trials Register. BEGIN™: EASY PM A trial comparing the efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. 2009-011399-31. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011399-31. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
796	EU Clinical Trials Register. English A pilot interventional study to arrest the progression of cognitive decline in diabetic patients at high risk of developing Alzheimer's disease by reducing hypoglycemic events.. 2017-004454-42. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004454-42. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
797	EU Clinical Trials Register. Begin™: Flex T1. A 26-week trial investigating the dosing flexibility, efficacy and safety of NN1250 in subjects with type 1 diabetes with a 26-week extension.. 2009-012923-27. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012923-27. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
798	EU Clinical Trials Register. A 52-week randomised, controlled, open label,multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolu.... 2008-005777-35. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005777-35. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
799	EU Clinical Trials Register. A 26-week trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart BID and insulin degludec OD plus insulin aspart in subjects with type 2 Diabetes Mellitus treated with basal insulin.... 2012-002346-20. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002346-20. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
800	EU Clinical Trials Register. A 26 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, three-arm, treat to target trial comparing efficacy and safety of three different dosing regimens of either Soluble Insulin.... 2008-005771-10. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005771-10. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
801	EU Clinical Trials Register. BEGIN™: EASY AM A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. 2009-011398-33. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011398-33. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
802	EU Clinical Trials Register. A trial comparing sequential addition of insulin aspart versus further dose increase with insulin degludec/liraglutide in subjects with type 2 diabetes mellitus, previously treated with insulin deg.... 2013-002878-47. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002878-47. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
803	EU Clinical Trials Register. A 52 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, parallel, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in .... 2008-005774-13. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005774-13. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
804	EU Clinical Trials Register. A 26-week, randomised, open-labelled, two-arm, parallel-group, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) twice daily (BID) with biphasic ins.... 2008-005768-15. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005768-15. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
805	EU Clinical Trials Register. A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes. 2009-011271-78. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011271-78. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
806	EU Clinical Trials Register. A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, two-arm, parallel, randomised, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) once daily p.... 2008-005769-71. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005769-71. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
807	EU Clinical Trials Register. An extension trial comparing safety and efficacy of NN5401 plus meal-time insulin aspart for the remaining meals with insulin detemir plus meal-time insulin aspart in type 1 diabetes. 2009-013412-13. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013412-13. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
808	EU Clinical Trials Register. A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine, both in combination with oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes. 2008-005767-34. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005767-34. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
809	EU Clinical Trials Register. The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy. 2012-000140-97. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000140-97. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
810	EU Clinical Trials Register. A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart once daily plus insulin aspart for the remaining meals versus insulin detemir once or twice daily plus meal time ins.... 2012-003566-41. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003566-41. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
811	EU Clinical Trials Register. A clinical trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in subjects with type 2 diabetes mellitus using two different titration algorithms. 2012-004625-25. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004625-25. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
812	EU Clinical Trials Register. DUAL™VII - Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs. basal-bolus therapy: A clinical trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy in s.... 2014-003621-18. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003621-18. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
813	EU Clinical Trials Register. A 38 week trial comparing effect and safety of insulin degludec/insulin aspart vs. insulin glargine plus insulin aspart in subjects with type 2 diabetes treated with basal insulin with or without o.... 2015-004768-12. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004768-12. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
814	EU Clinical Trials Register. A clinical trial comparing glycaemic control and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin glargine (IGlar) as add-on therapy to SGLT2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. 2015-001596-48. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001596-48. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
815	EU Clinical Trials Register. A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, parallel group, treat-to-target trial comparing twice daily (BID) injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix® 30, all in combination with metf.... 2007-002462-35. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002462-35. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
816	EU Clinical Trials Register. A 104 week clinical trial comparing long term glycaemic control of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin glargine therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus. 2014-005639-15. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005639-15. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
817	EU Clinical Trials Register. Ensayo clínico abierto y aleatorizado con tres grupos paralelos con ajuste de dosis y 16 semanas de tratamiento para comparar la administración una vez al día de insulina SIAC 30(B), SIAC 45(B) e .... 2007-002476-33. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002476-33. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
818	EU Clinical Trials Register. A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) and BIAsp 30 BID both with metfo.... 2011-001712-61. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001712-61. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
819	EU Clinical Trials Register. GLYCEMIC CONTROL AND TREATMENT SATISFACTION USING FINESSE VERSUS PEN FOR INITIATING BOLUS INSULIN DOSING IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS NOT ACHIEVING GLYCEMIC TARGETS ON BASAL INSULIN WITH/WI.... 2015-003761-28. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003761-28. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
820	EU Clinical Trials Register. An extension trial to trial NN1250-3583	A1,

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	comparing safety and efficacy of NN1250 with insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin, in type 1 diabetes. 2009-015755-24. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015755-24. Aufgerufen am: 04.09.2018.	Patientenpopulation nicht erfüllt
821	EU Clinical Trials Register. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus.. 2012-004413-14. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004413-14. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
822	EU Clinical Trials Register. A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart once daily (OD) and insulin glargine OD both in combination .... 2009-017814-56. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017814-56. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
823	EU Clinical Trials Register. The efficacy of insulin degludec/liraglutide in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on GLP-1 receptor agonist and metformin therapy. 2012-000209-63. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000209-63. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
824	EU Clinical Trials Register. A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of LY900014 to Insulin Lispro with an Open-Label Postprandial LY900014 Treatment Group, in Combination with Insulin Glargine or Insulin Degludec, ... 2015-005356-99. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005356-99. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
825	EU Clinical Trials Register. A trial comparing the efficacy and safety of two different titration algorithms for insulin degludec/insulin aspart in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with insulin glargine. 2012-000373-23. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000373-23. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
826	EU Clinical Trials Register. Protocol I8B-MC-ITRN A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of LY900014 to Insulin Lispro, Both in Combination with Insulin Glargine or Insulin Degludec in Adults with Type 2 Diabetes. 2015-005357-12. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005357-12. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
827	EU Clinical Trials Register. Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment. A 26-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial. 2015-005326-19. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2015-005326-19. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
828	EU Clinical Trials Register. A twenty-six week, randomized, open-label, 2-arm parallel group real world pragmatic trial to assess the clinical and health outcomes benefit of transition to Toujeo compared to standard of care in.... 2015-001832-39. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001832-39. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
829	EU Clinical Trials Register. A 24 week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety trial of once daily linagliptin, 5 milligrams orally, as add on to basal insulin in elderly Type 2 Diabet.... 2014-000904-88. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000904-88. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
830	EU Clinical Trials Register. A Comparison of Pharmacodynamics When Receiving a Double Dose of Insulin Peglispro or Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Double-Blind, Crossover Design Study: The IMAGIN.... 2012-005174-56. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005174-56. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
831	EU Clinical Trials Register. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes. 2013-004502-26. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004502-26. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
832	EU Clinical Trials Register. Albiglutide Versus Placebo as Add-on to Intensified Basal-Bolus Insulin Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 2014-001969-27. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001969-27. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
833	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with MK-3102 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. 2012-002414-39. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002414-39. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
834	EU Clinical Trials Register. Albiglutide + Insulin Glargine Versus Insulin Lispro + Insulin Glargine in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: The Switch Study. 2014-001821-34. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001821-34. Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
835	EU Clinical Trials Register. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-3102 Versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus with	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Moderate or Severe Chronic Kidn.... 2012-002332-85. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002332-85. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
836	PharmNet.Bund. A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, parallel group, treat-to-target trial comparing twice daily (BID) injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix® 30, all in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes failing on OAD treatment.. 2007-002462-35. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
837	PharmNet.Bund. A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, treat-to-target, parallel group trial comparing SIBA (D) once daily + NovoRapid®, SIBA (E) once daily + NovoRapid® and insulin glargine once daily + NovoRapid®, all in a basal/bolus regimen in subjects with type 1 diabetes. 2007-002474-60. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
838	PharmNet.Bund. A Study to Determine the Activity of SCH 717454 in Subjects With Osteosarcoma or Ewing's Sarcoma That Has Relapsed After Standard Systemic Therapy.. 2007-005341-38. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
839	PharmNet.Bund. A dose ranging, randomized, double blind, parallel-group placebo-controlled multi-center study of RO5313534 used as add-on to donepezil treatment in patients with mild to moderate symptoms of Alzheimer's Disease. 2008-004012-13. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
840	PharmNet.Bund. A 52 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, parallel, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 1 diabetes. 2008-005774-13. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
841	PharmNet.Bund. A 52-week randomised, controlled, open label,multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin ± treatment with metformin, ± pioglitazone in subjects with type 2 diabetes currently treated with insulin qualifying for intensified treatment.. 2008-005777-35. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
842	PharmNet.Bund. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. 2008-008306-43. Adresse: http://www.pharmnet-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	
843	PharmNet.Bund. Begin(TM): Flex T1. A 26-week trial investigating the dosing flexibility, efficacy and safety of NN1250 in subjects with type 1 diabetes with a 26-week extension.. 2009-012923-27. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
844	PharmNet.Bund. An extension trial to trial NN1250-3583 comparing safety and efficacy of NN1250 with insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin, in type 1diabetes. 2009-015755-24. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
845	PharmNet.Bund. An extension trial to NN1250-3582 comparing safety and efficacy of NN1250 and insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin ± OADs in type 2diabetes. 2009-015816-17. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
846	PharmNet.Bund. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties ofNN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type1 Diabetes. 2009-016779-31. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
847	PharmNet.Bund. A Randomised Double-blind Phase IIa Study (with Combination Safety Run-in) to Assess the Safety and Efficacy of AZD4547 in Combination with Exemestane vs. Exemestane Alone in ER + Breast Cancer Patients with EGFR Polysomy or Gene Amplification Who Have Progressed Following Treatment with One Prior Endocrine Therapy (Adjuvant or First-line Metastatic). (GLOW). 2010-021220-10. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
848	PharmNet.Bund. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension. 2010-021560-15. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
849	PharmNet.Bund. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms. 2010-022337-29. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
850	PharmNet.Bund. A Randomised Open-Label Phase II Study to Assess the Efficacy & Safety of AZD4547 Monotherapy versus Paclitaxel in Patients with Advanced Gastric Adenocarcinoma (inc.	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Adenocarcinoma of the Lower Third of the Oesophagus or the Gastro-Oesophageal Junction) with FGFR2 Polysomy or Gene Amplification (Shine study). 2010-023377-19. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	nicht erfüllt
851	PharmNet.Bund. A Phase IIB , Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Dose-Ranging, Placebo/Active Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-945429 Subcutaneous Injection With or Without Methotrexate in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to MethotrexatePharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - site specific (v1.0, dated 11-Jan-2011)Revised Protocol 04 incorporating Protocol Amendment 12. 2010-023956-99. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
852	PharmNet.Bund. A Phase 2 Study of LY2784544 in Patients with Myeloproliferative Neoplasms. 2011-001012-56. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
853	PharmNet.Bund. A trial comparing the efficacy and safety of adding liraglutide versus addition of insulin aspart with the largest meal to insulin degludec, both in combination with metformin, in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. 2011-001493-25. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
854	PharmNet.Bund. A Phase 2 study of SAR245409 in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma, follicular lymphoma, chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma. 2011-001616-57. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
855	PharmNet.Bund. A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) and BIAsp 30 BID both with metformin in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy or metformin in combination with one additional oral antidiabetic drug (OAD).. 2011-001712-61. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
856	PharmNet.Bund. A 26-week, Multinational, Multi-centre, Open-Labelled, Randomised, Parallel, Efficacy and Safety Comparison of Insulin Degludec and Insulin Detemir in children and adolescents 1 to less than 18 years with type 1 Diabetes Mellitus on a basal-bolus regimen with insulin aspart as bolus insulin followed by a 26-week extension investigating long term safety.. 2011-003148-39. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	05.09.2018.	
857	PharmNet.Bund. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Clazakizumab Subcutaneous Injection in Adults with Active Psoriatic ArthritisRevised Protocol 03, incorporating Amendment 05Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - site specific (v1.0, dated 13-Sep-2011). 2011-004016-29. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
858	PharmNet.Bund. The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. 2011-004665-32. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
859	PharmNet.Bund. A Phase IIb, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Dummy, Dose-Ranging Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Therapy with BMS-945429 in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease Revised Protocol 01, incorporating Amendment 02 (dated 20-Mar-12);Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01. 2011-004763-72. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
860	PharmNet.Bund. The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy. 2012-000140-97. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
861	PharmNet.Bund. A trial comparing the efficacy and safety of two different titration algorithms for insulin degludec/insulin aspart in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with insulin glargine. 2012-000373-23. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
862	PharmNet.Bund. A randomised trial comparing efficacy and safety afterintensification with either insulin aspart once daily as add-on or changing to basal bolus treatment with insulin degludec and insulin aspart in subjects with type 2 diabetes previously treated with insulin degludec/insulin aspart twice daily. 2012-003152-37. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
863	PharmNet.Bund. A PHASE 2 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED TRIAL OF MHAA4549A, A MONOCLONAL ANTIBODY IN COMBINATION WITH OSELTAMIVIR VERSUS OSELTAMIVIR FOR TREATMENT OF SEVERE INFLUENZA A INFECTION. 2014-000461-43. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	
864	PharmNet.Bund. Follow-Up Study to Assess Long-Term Safety and Outcomes in Infants and Children Born to Mothers Participating in Retosiban Treatment Studies. 2014-000499-24. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
865	PharmNet.Bund. Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study Comparing the Efficacy and Safety of Retosiban Versus Atosiban Therapy for Women in Spontaneous Preterm Labor. 2014-001826-13. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
866	PharmNet.Bund. Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart compared to NovoRapid® both in Combination with Insulin Degludec in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. 2014-002568-33. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
867	PharmNet.Bund. A Randomized, Double-blind, 2x2 Cross-over Euglycemic Clamp Study in Two Parallel Cohorts to Compare the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of 0.4 and 0.6 U/kg/day Insulin Glargine (Toujeo®) with the Same Dose Levels of Insulin Degludec (Tresiba®) in Steady State After 8 Days Multiple Dosing Regimen in Patients with Diabetes Mellitus Type 1. 2015-004843-38. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
868	PharmNet.Bund. A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of LY900014 to Insulin Lispro with an Open-Label Postprandial LY900014 Treatment Group, in Combination with Insulin Glargine or Insulin Degludec, in Adults with Type 1 Diabetes. 2015-005356-99. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
869	PharmNet.Bund. Efficacy and Safety of Fast-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid® both in Combination with Insulin Degludec with or without Metformin in Adults with Type 2 Diabetes. 2016-000878-38. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
870	PharmNet.Bund. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec and insulin glargine 300 units/mL in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately treated with basal insulin with or without oral antidiabetic drugs. 2016-002801-20. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
871	PharmNet.Bund. A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of a single oral	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	administration of nolasiban to improve pregnancy rates following IVF or ICSI in Day 3 and Day 5 fresh embryo transfer cycles. 2016-004266-25. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	nicht erfüllt
a: Aufgrund eines Anzeigefehlers im Register ICTRP WHO wurde für diesen Treffer der Registereintrag aus dem originalen Studienregister beigefügt		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-404 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 4-404 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-404 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3579

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit von IDeg + OAD bezüglich der glykämischen Kontrolle und der Änderung des HbA_{1c} ab Studienbeginn bis Woche 52.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase 3-Studie, 52-wöchig, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, multinational, offen, Treat-to-target-Studie (Zuteilungsverhältnis 3:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Insulin-naive, männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre mit klinisch diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 seit mindestens sechs Monaten • HbA_{1c} zwischen einschließlich 7,0-10,0 % • BMI ≤ 40,0 kg/m^2 • Patienten mit folgenden Behandlungen in einer mindestens drei Monate unveränderten Dosierungen wurden eingeschlossen: Metformin (1.500 mg oder maximal verträgliche Dosis, mindestens 1.000 mg) als Monotherapie oder in Kombination mit insulinotropen Medikamenten (Sulfonylharnstoffe oder Glinide, mindestens die Hälfte der maximalen Dosis gemäß lokaler Fachinformation), DPP-IV Inhibitoren (mindestens 100 mg bzw. gemäß lokaler Fachinformation) oder α-Glucosidase-

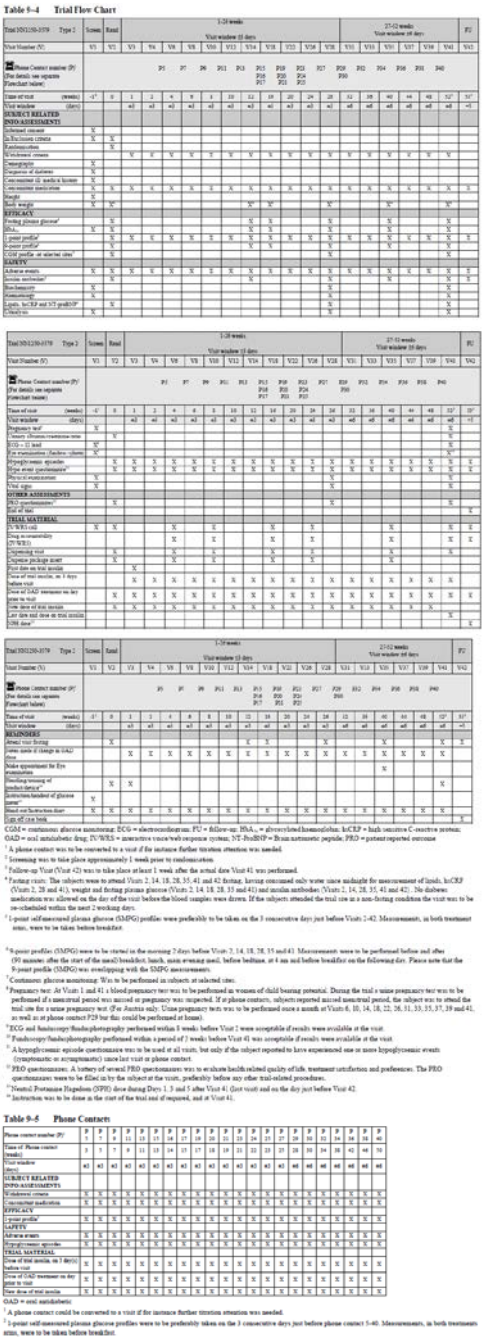
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Inhibitoren (Acarbose, mindestens die Hälfte der maximalen Dosis oder maximal verträgliche Dosis). Ausschlusskriterien: • Vorherige Behandlung mit Thiazolidindionen (TZDs), Exenatid oder Liraglutid in den drei Monaten vor der ersten Visite • Absehbare Änderung der Begleitmedikation, die den Glucosestoffwechsel erheblich beeinflussen würde (Betablocker, Kortikosteroide, Monoaminooxidase (MAO)-Hemmer) • Kontraindikationen gegen Metformin oder Beschränkungen für dessen Einsatz aufgrund der lokalen Fachinformation • Kardiovaskuläre Erkrankungen innerhalb der letzten sechs Monate (Schlaganfall, Herzinsuffizienz der Kategorie III oder IV nach New York Heart Association (NYHA), Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronarer arterieller Bypass oder Angioplastie) • Nicht kontrollierter behandelter oder unbehandelter Bluthochdruck (≥ 180 mmHg systolisch/100 mmHg diastolisch) • Eingeschränkte Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase (ALAT) ≥ 2,5x Obergrenze des Normbereichs (upper limit of normal (ULN)) • Eingeschränkte Nierenfunktion (Serum-Kreatinin ≥ 125 µmol/L für Männer und ≥ 110 µmol/L für Frauen oder übereinstimmend mit der lokalen Fachinformation für Metformin • Schwere Hypoglykämien (mehr als ein Ereignis während der letzten zwölf Monate) oder eine hypoglykämiebedingte Wahrnehmungsstörung, beurteilt durch den Prüfarzt, oder Krankenhausaufenthalt aufgrund diabetischer Ketoazidose während der letzten sechs Monate • Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die behandelt werden müssen • Schwangere oder stillende Frauen; Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden oder nicht ausreichende Kontrazeptiva verwenden • Krebs oder Krebs-Vorerkrankungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(außer Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom) • Alle klinisch signifikanten Erkrankungen (außer als Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2), die nach der Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten • Mentale Unfähigkeit, psychische Erkrankungen, Unwillen oder Sprachbarrieren, die ein angemessenes Verstehen ausschließen (auch Personen, die nicht fähig sind, zu lesen und zu schreiben) • Bereits frühere Teilnahme an dieser Studie (Randomisierung) • Allergien oder Verdacht auf Allergien gegen die Studienmedikation • Einnahme von sich in der Forschung befindenden Medikamenten innerhalb eines Monats vor der ersten Visite • Blutspende oder Teilnahme an anderen Studien innerhalb des Monats vor der ersten Visite • Missbrauch von Alkohol, Betäubungsmitteln oder illegalen Drogen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	52-wöchige, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Studie an 166 Zentren in 12 Ländern: • 6 Zentren in Österreich • 5 Zentren in Belgien • 17 Zentren in Kanada • 5 Zentren in der Tschechischen Republik • 6 Zentren in Dänemark • 6 Zentren in Finnland • 7 Zentren in Frankreich • 16 Zentren in Deutschland • 8 Zentren in Norwegen • 5 Zentren in Serbien • 9 Zentren in Spanien • 76 Zentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten beendeten ihre laufende Behandlung (außer Metformin und DPP-IV Inhibitoren) und wurden in Gruppen eingeteilt: OD IDeg oder OD IGlar (IDeg wurde mit dem Abendessen verabreicht, IGlar je nach lokaler Fachinformation täglich zur gleichen Zeit) zusätzlich zur Metformin- und/oder DPP-IV Inhibitoren-Behandlung, die der Patient vor der Randomisierung einge-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nommen hatte. Alle Insulin-Injektionen wurden subkutan verabreicht. Nach Behandlungsende zu Beginn der Follow up-Phase wurde die Insulinbehandlung der Patienten auf NPH-Insulin, 2x täglich, gewechselt. Allen Patienten wurde nach Ende der Studie angeboten, an einer Verlängerungsstudie teilzunehmen. Die Insulindosis startete mit 10 E IDeg bzw. IGlar. Die Insulindosis (IDeg oder IGlar) wurde angepasst an die Durchschnittswerte der NPG (vor dem Frühstück, gemessen an drei aneinander folgenden Tagen) entsprechend folgendem Algorithmus: • < 5,0 mmol/L (< 90 mg/dL) => keine Anpassung • < 7,0 mmol/L (< 126 mg/dL) => +2 E • < 8,0 mmol/L (< 144 mg/dL) => +4 E • < 9,0 mmol/L (< 162 mg/dL) => +6 E • ≥ 9,0 mmol/L (≥ 162 mg/dL) => +8 E • < 3,1 mmol/L (< 56 mg/dL) ohne offensichtliche Erklärung => -4 E (bei einer Dosis > 45 E wird eine Reduktion von 10 % empfohlen) • < 3,9 mmol/L (< 70 mg/dL) ohne offensichtliche Erklärung => -2 E (bei einer Dosis > 45 E wird eine Reduktion von 5 % empfohlen)

6	Zielkriterien	

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Ziel:</u>
		Beurteilung der Wirksamkeit von IDeg + OAD auf die glykämische Kontrolle bezüglich der **Änderung des HbA_{1c}** vom Ausgangswert bis Woche 52, indem die Behandlung mit IDeg + OAD und die mit IGlar + OAD mit einer Nichtunterlegenheit-sgrenze von 0,4 % und bei Bestätigung der Nichtunterlegenheit mit einem Überlegen-heitslimit von 0 % verglichen werden.
		
		<u>Sekundäres Ziel:</u>
		Überlegenheit von IDeg + OAD gegenüber IGlar + OAD nach 52-wöchiger Behandlung bezüglich der Faktoren:
		• Hypoglykämien
		• NPG (gemessen in einem zentralen Labor)
		• Variabilität der PPG (selbst gemessen) innerhalb des einzelnen Patienten
		• Häufigkeit der Responder für HbA_{1c} ohne hypoglykämische Vorfälle
		• Vergleich der Effektivität und Sicherheit nach 52-wöchiger Behandlung bezüglich der Faktoren:
		  o 9-Punkte SMPG-Profil
		  o SMPG für Dosisanpassungen
		  o Anteil HbA_{1c} Responder
		  o Insulindosis
		  o Körpergewicht
		  o Unerwünschte Ereignisse
		  o Hypoglykämien
		  o Klinische und labormedizinische Beurteilungen
		  o Kardiovaskuläre Risikofaktoren
		  o Insulin-Antikörper
		  o Patientenberichtete Endpunkte (PRO)
		  o kontinuierliche Blutzuckermessung
		
		Im Zuge der Zulassung von Insulin degludec wurden, entsprechend der Absprache mit der Zulassungsbehörde FDA, kardiovaskuläre Ereignisse (Tod aufgrund eines kardiovas-kulären Ereignisses, Schlaganfall, Akutes Koronarsyndrom) von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert. Dabei wurden die vor Adjudizierungsstart festgelegten Definitionen und Leitlinien berücksichtigt (siehe

		Abschnitt 4.2.5.2.2). Erhebungszeitpunkte der Endpunkte: 
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde anhand des primären Studienziels bestimmt, das die Wirksamkeit von IDeg + OAD bezüglich der glykämischen Kontrolle zeigen sollte. Dabei wurde die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen dieser Therapie mit dem Wert der

		Therapie IGlar + OAD verglichen, wobei eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % (absolute Prozentpunkte) zugrunde lag. Die Fallzahl wurde unter Annahme eines einseitigen t-Tests (Signifikanzniveau 2,5 %) und gleicher mittlerer Veränderung (des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen) in beiden Behandlungsarmen bestimmt. Der primäre Endpunkt sollte mit einer statistischen Power von 95 % erreicht werden. Für die Standardabweichung des HbA_{1c} wurde ein (konservativer) Wert von 1,3 gesetzt, der auf früheren Phase 3-Studien mit insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 basiert. Die Fallzahlplanung wurde mit Statistical Analysis Software, Version 9.1.3, durchgeführt. Es ergab sich eine minimale Stichprobengröße von n = 736. Aufgrund der (ebenfalls aus früheren Studien) getroffenen Annahme, dass 25 % der Patienten vom *per protocol* (PP)-Analysis Set ausgeschlossen werden, und aufgrund der 3:1 Randomisierung ergab sich schließlich eine Mindestanzahl von 984 zu randomisierenden Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Zwischenanalysen:</u> Für diese Studie wurden Zwischenanalysen weder geplant noch durchgeführt. <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> • Wunsch des Patienten, die Studie zu beenden • Ausschluss von Patienten nach Ermessen des Prüfarztes auf Grund von Sicherheitsbedenken oder wegen Nichteinhaltung des Studienprotokolls • Irrtümliche Randomisierung (Nichterfüllung der Ein- und/oder Ausschlusskriterien) • Schwangerschaft oder Planung einer Schwangerschaft • Hypoglykämie während der Behandlungsperiode, die nach Ermessen des Prüfarztes ein Sicherheitsproblem darstellt • Abweichung vom Protokoll, welche Einfluss auf die Daten der Wirksamkeit oder Sicherheit hat (nach Ermessen des Prüfarztes) • Beginn oder signifikante Änderung einer systemischen Behandlung, die nach Ermessen des Prüfarztes den Glucose-Metabolismus beeinflussen könnte • Blutspende oder Teilnahme an anderen

		Studien im Verlauf dieser Studie • Mangelnde Wirksamkeit: Nach Woche 12: keine Verringerung des HbA1c-Wertes und ein SMPG > 13,3 mmol/L (> 240 mg/dL) vor dem Frühstück an drei aufeinander folgenden Tagen trotz entsprechender Dosis-anpassungen. Der Patient sollte den Prüf-arzt kontaktieren und so schnell wie mög-lich zu einer außerplanmäßigen Visite (innerhalb von zwei Wochen) kommen. Ein NPG sollte gemessen und durch das Zentrallabor analysiert werden. Falls dieser NPG 13,3 mmol/L (> 240 mg/dL) überschreitet und keine behandelbare interkurrente Ursache für die Hyper-glykämie diagnostiziert wurde, musste der Patient ausgeschlossen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mit Hilfe von IV/WRS vorgenommen (3:1).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nicht stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	s. o.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht berichtet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die gesamte Studie wurde unverblindet durchgeführt. Im Zuge der Zulassung von Insulin degludec wurden, entsprechend der Absprache mit der Zulassungsbehörde FDA, kardiovaskuläre Ereignisse (Tod aufgrund eines kardiovas-kulären Ereignisses, Schlaganfall, Akutes Koronarsyndrom) von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert. Dabei wurden die vor Adjudizierungsstart festgelegten Definitionen und Leitlinien berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Vor dem Hintergrund einer vollständigen, den Anforderungen an die Dossiervorlage entsprechenden, Neuauswertung der Studienergebnisse, werden die ursprünglichen statistischen Methoden für die vorliegende Nutzenbewertung als nur bedingt relevant erachtet, da sich diese zum Teil auf für die Nutzenbewertung nicht relevante Endpunkte beziehen. Daher wird an dieser Stelle auf die statistischen Methoden der für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten post-hoc Analysen im Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Die ursprünglichen, für den Studienbericht verwendeten statistischen Methoden werden nachfolgend beschrieben: <u>Primärer Endpunkt</u> Die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den festen Faktoren Behandlung, Antidiabetes-Therapie beim Screening, Geschlecht und Region, sowie den Kovariaten Alter und Ausgangs-HbA_{1c}, analysiert. Die Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen wurde direkt aus dem Modell geschätzt. Nichtunterlegenheit wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI unterhalb oder genau auf der Grenze von 0,4 Prozentpunkten lag. Äquivalent dazu steht die Aussage, dass der p-Wert des einseitigen t-Tests (mit der Nullhypothese H0: D > 0,4 Prozentpunkte vs. Alternativhypothese HA: D ≤ 0,4 Prozentpunkte; D steht für die HbA_{1c}-Differenz zwischen IDeg und IGlar) kleiner oder gleich 0,025 war. Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI (basierend auf dem FAS; unterstützend auf dem PP-Analysis Set) unterhalb von 0 Prozentpunkten lag. <u>(Konfirmatorische) sekundäre Endpunkte</u> • Anzahl bestätigter Hypoglykämien, die eine Behandlung benötigen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des relativen Risikos unterhalb von 1 lag. • Veränderung des NPG-Wertes nach 52 Wochen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des Mittelwertdifferenz unterhalb von 0 lag. • Variabilität des SMPG-Wertes innerhalb eines Patienten nach 52 Wochen:

		Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI für das Verhältnis der Variationskoeffizienten (IDeg/IGlar) unterhalb von 1 lag. • HbA_{1c}-Zielerreichung < 7,0% am Ende der Studie ohne schwere oder minderschwere Hypoglykämie während der letzten 12 Wochen der Behandlung: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des OR oberhalb von 1 lag.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die vorliegende Nutzenbewertung siehe statistische Methoden im Abschnitt 4.2.5.2.3. In den ursprünglichen statistischen Methoden waren keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten weiteren Analysen vorgesehen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) IDeg: 773 Patienten IGlar: 257 Patienten b) IDeg: 766 Patienten IGlar: 257 Patienten c) Auswertung für das vorliegende Nutzen-dossier erfolgte basierend auf dem FAS: IDeg: 773 Patienten IGlar: 257 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt zur/nach der Randomisierung IDeg 166 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n = 20) Fehlende Wirksamkeit (n = 7) Protokollverletzung (n = 46) Ausschlusskriterien (n = 9) Weitere Gründe (n = 84) IGlar 60 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n = 5) Fehlende Wirksamkeit (n = 2) Protokollverletzung (n = 18)

		Ausschlusskriterien (n = 5) Weitere Gründe (n = 30)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde vom 01. Sept. 2009 bis 17. Jan. 2011 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

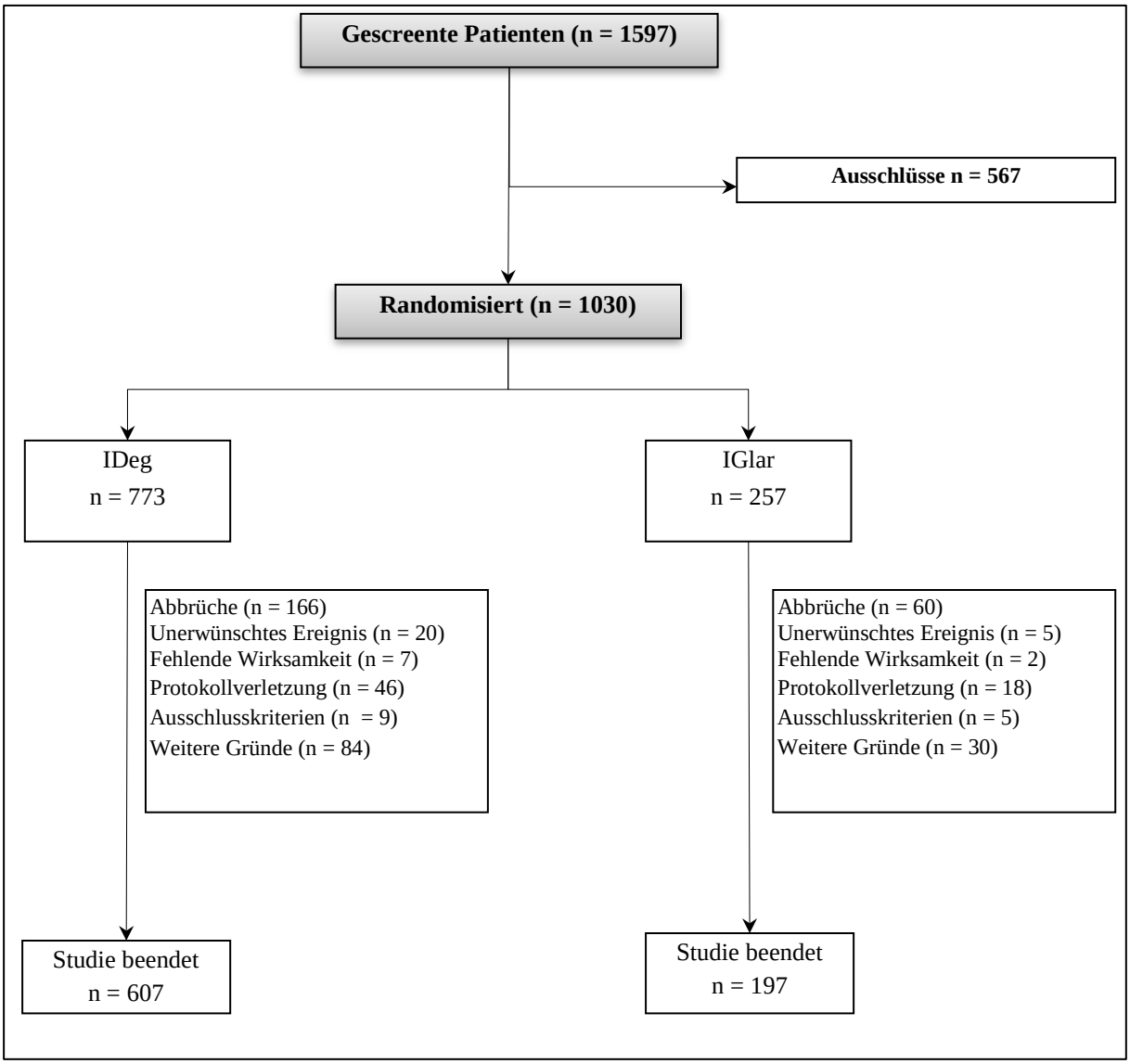


Abbildung 105: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3579

Tabelle 4-405 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3643 (Extension zur Studie NN1250-3579)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Langfristige Sicherheit und Verträglichkeit (Wirksamkeit als sekundärer Endpunkt) von IDeg (1x täglich) im Vergleich zu IGlar (1x täglich), jeweils in Kombination mit oralen Antidiabetika bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die die 52-wöchige Studie NN1250-3579 beendeten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	52-wöchige, kontrollierte, offene, multinationale, multizentrische, Phase 3a, Treat-to-target-Extensionsstudie mit zwei parallelen Studienarmen. Patienten der Studie NN1250-3579, die eingewilligt haben, an der Extensionsstudie teilzunehmen, erhielten Ihre Medikation (IDeg oder IGlar) entsprechend der vorherigen Randomisierung in der Hauptstudie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protokollamendments** Es wurden insgesamt drei relevante-Amendments des Protokolls während der Extensionsphase vorgenommen. Bei keiner der relevanten Protokollamendments wurde angenommen, dass sie erhebliche Auswirkungen auf die Studienteilnehmer oder auf die Gesamtergebnisse der Studie haben. Im Folgenden werden die relevanten Änderungen bezüglich Methodik derjenigen Amendments dargestellt, welche nach Studienbeginn implementiert wurden. **Amendment 2 (global) vom 25. Feb. 2011** Aktualisierung des Protokolls bzgl. des Textes zu Laborsicherheitsparametern auf Grund von Inkonsistenzen zwischen dem Studienprotokoll Version 1.0 vom 15. Dez. 2009 und dem, was an die Studienzentren berichtet wurde. Außerdem wurden Anweisungen zur Erfassung der Begleitmedikation überarbeitet. **Amendment 3 (global) vom 27. Jun. 2011** Das Protokoll wurde aktualisiert, um den SF-36 aufzunehmen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. Erhalt der Einverständniserklärung vor jeglichen extensionsstudienbezogenen Tätigkeiten (extensionsstudienbezogene Tätigkeiten wurden festgelegt als jede Maßnahme, die unter Standardbehandlung des Patienten (bzw. während der Hauptstudie NN1250-3579) nicht durchgeführt worden wären) 2. Beendigung der 52-wöchigen Behandlungsphase der Studie NN1250-3579 <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Vorherige Teilnahme an dieser Studie (definiert als Teilnahme an jeglichen Maßnahmen der Visite 43) 2. Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind, stillen, oder Frauen, die versuchen schwanger zu werden oder nicht ausreichende empfängnisverhütende Maßnahmen gemäß den lokalen Vorschriften verwenden (in Deutschland: Implantate, injizierbare Arzneimittel, kombinierte orale Kontrazeptiva, hormonelle Spirale, sexuelle Enthaltsamkeit oder vasektomierter Partner) 3. Absehbare Änderung der Begleitmedikation, von der bekannt ist, dass sie den Glucose-Metabolismus erheblich beeinflusst (wie systemische Kortikosteroide, Betablocker, MAO-Hemmer) Die Nichterfüllung einer der oben genannten Voraussetzungen trotz der Aufnahme in die Studie führte zum sofortigen Ausschluss aus der Studie. Unter außergewöhnlichen Umständen und ausschließlich mit der Genehmigung durch das unabhängige Ethikkomitee / Institutional Review Board war die Teilnahme an der Studie in diesem Fall weiterhin möglich. Die Aufsichtsbehörden mussten gemäß der lokalen Vorschriften ebenfalls informiert werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	142 Studienzentren in 12 Ländern: • 5 Zentren in Österreich • 4 Zentren in Belgien • 17 Zentren in Kanada • 5 Zentren in der Tschechischen Republik • 6 Zentren in Dänemark • 6 Zentren in Finnland • 5 Zentren in Frankreich • 14 Zentren in Deutschland

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 8 Zentren in Norwegen • 5 Zentren in Serbien • 9 Zentren in Spanien • 58 Zentren in den Vereinigte Staaten Sponsor: Novo Nordisk A/S
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Bei der Screening-Visite zur Studie NN1250-3643 (die am gleichen Tag wie die Follow-Up-Visite der Studie NN1250-3579 stattfand) wurde die Eignung der Patienten für die 52-wöchige Extensionsstudie festgestellt. Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten haben die Studienmedikation bei Eintritt in die Extensionsstudie entsprechend der Randomisierung in der Hauptstudie NN1250-3579 wieder aufgenommen: Insulin degludec + Metformin ± DPP-IV Inhibitor und Insulin glargin + Metformin ± DPP-IV Inhibitor Die Patienten sollten, nach dem Absetzen ihrer vorherigen Insulinbehandlung (NPH-Insulin 2x täglich, welches sie während der Follow-Up Periode in der Hauptstudie bekommen hatten), die Behandlung mit den jeweiligen Insulinprodukten (entweder IDeg oder IGlar, jeweils 1x täglich) möglichst mit der gleichen Dosis (Anzahl Einheiten) wie bei der Visite am Behandlungsende der Hauptstudie (Visite 41) wiederaufnehmen. Die Dosierung wurde entsprechend der aktuellen Dosis, dem Ansprechen auf die Behandlung und den neuesten SMPG Messungen angepasst. Die Anpassungen der Insulindosen erfolgten entsprechend dem Titrationsalgorithmus im Protokoll. <u>Metformin ± DPP-IV Inhibitor</u> Die OAD-Therapie sollte wie in der Studie NN1250-3579 fortgesetzt werden. Diese Therapie (Dosis und Häufigkeit) sollte auch während der Extensionsphase nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase mit der Studienmedikation wurde NPH-Insulin (2x täglich in Kombination mit Metformin ± DPP-IV Inhibitor verabreicht (Follow-up). Zur Intervention in der zugehörigen Hauptstudie NN1250-3579 siehe Item 5 im entsprechenden CONSORT-Statement

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Endpunkte (zur langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit):</u> • Unerwünschte Ereignisse • Hypoglykämien • Klinische und labormedizinische Beurteilungen • Körpergewicht • Insulindosis <u>Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit:</u> • HbA_{1c}-Wert (diverse Auswertungen) • NPG • 9-Punkte SMPG Profil • SMPG Profil für Dosisanpassungen • Patientenberichtete Endpunkte (PRO) Im Zuge der Zulassung von Insulin degludec wurden, entsprechend der Absprache mit der Zulassungsbehörde FDA, kardiovaskuläre Ereignisse (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, Schlaganfall, Akutes Koronarsyndrom) von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert. Dabei wurden die vor Adjudizierungsstart festgelegten Definitionen und Leitlinien berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Erhebungszeitpunkte der Endpunkte: **Table 9–6 Trial flow chart – extension trial** **Trial NN1250-3643 Type 2** | **Screen** | **1-52 weeks** | **FU** **Visit Number (V)** | V43[1] | V46 | V48 | V50 | V52 | V54 | V56 | V57 | V59 | V61 | V63 | V65 | V67 | V70 | V71 Phone Contact number (P)[2] (For details see separate flowchart below) | P44 P45 | P47 | P49 | P51 | P53 | P55 | P58 | P60 | P62 | P64 | P66 | P68 P69 **Time of visit[3] (weeks)** | 53 | 57 | 61 | 65 | 69 | 73 | 77 | 79 | 83 | 87 | 91 | 95 | 99 | 105 | 106[9] Visit window (days) | | ±3 | ±6 | ±6 | ±6 | ±6 | ±6 | ±3 | ±6 | ±6 | ±6 | ±6 | ±6 | ±6 | +5 **SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS** Informed consent[4] | x In/Exclusion criteria | x Withdrawal criteria | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x Concomitant medication | X[5] | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x Body weight[7] | x | | | | | | | x | | | | | | x | **EFFICACY** Fasting plasma glucose[2] | x | | | | | | | x | | | | | | x | HbA_{1c} | x | | | x | | | | x | | | x | | | x |

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Trial NN1250-3643 Type 2	Screen	1-52 weeks													FU
Visit Number (V)	V43[1]	V46	V48	V50	V52	V54	V56	V57	V59	V61	V63	V65	V67	V70	V71
Phone Contact number (P)[2] (For details see separate flowchart below)		P44	P45	P47	P49	P51	P53	P55	P58	P60	P62	P64	P66	P68	P69
Time of visit[3] (weeks)	53	57	61	65	69	73	77	79	83	87	91	95	99	105	106[4]
Visit window (days)		±3	±6	±6	±6	±6	±6	±3	±6	±6	±6	±6	±6	±6	+5
1-point profile[8]		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
9-point profile[9]								x						x	
SAFETY															
Adverse events[10]	x[11]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Insulin antibodies[5]								x						x	x
Biochemistry								x						x	
Haematology								x						x	
Lipids[6]								x						x	
Urinalysis								x						x	
Pregnancy test[12]	x													x	
Urine albumin/creatinine ratio								x						x	
ECG – 12 lead								x						x	
Eye examination (fundusc/-photo)	x[13]							x[14]						x[14]	
Hypoglycaemic episodes		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Physical examination								x						x	
Vital signs								x						x	
OTHER ASSESSMENTS															
Patient Reported Outcome, SF-36														x	
End of trial															x[15]
TRIAL MATERIAL															
IV/WRS call	x		x		x		x			x		x		x	
Drug accountability (IV/WRS)			x		x		x			x		x		x	x
Dispensing visit	x		x		x		x			x		x		x	
Dispense Directions for use / package leaflet* *US only: Package Leaflet not relevant	x		x		x		x			x		x		x	
Dose of trial insulin, on 3 days before visit		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Dose of OAD treatment on day prior to visit		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
New dose of trial insulin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Last date and dose on trial product														x	
NPH dose[16]															x
REMINDERS															
Attend visit fasting	x[17]							x						x	x
Notes made if change in OAD dose	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Make appointment for Eye examination prior to V57 and V70				x							x				
Handling/training of product/device[18]	x														

Trial NN1250-3643 Type 2	Screen	1-52 weeks												FU
Visit Number (V)	V43[1]	V46	V48	V50	V52	V54	V56	V57	V59	V61	V63	V65	V67	V70	V71
Phone Contact number (P)[2] (For details see separate flowchart below)		P44	P45	P47	P49	P51	P53	P55	P58	P60	P62	P64	P66	P68	P69
Time of visit[3] (weeks)	53	57	61	65	69	73	77	79	83	87	91	95	99	105	106[4]
Visit window (days)		±3	±6	±6	±6	±6	±6	±3	±6	±6	±6	±6	±6	±6	+5
Instruction/handout of glucose meter[19]	x														
Hand-out/Instruction diary	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Sign off casebook															x

[1] Start of extension trial NN1250-3643 screening visit (Visit 43) is on the same day as trial NN1250-3579 follow-up visit (Visit 42).
[2] A phone contact may be converted to a visit if, for instance, further titration attention is needed.
[3] Time of visit is always calculated in relation to the actual date of the screening visit (Visit 43).
[4] Follow-up visit (Visit 71) must not take place earlier than 7 days after end of treatment visit (Visit 70).
[5] The informed consent process including seeking informed consent may preferably take place during trial NN1250-3579 and at the latest at the screening visit (Visit 43) before any trial activities take place.
[6] Concomitant medication recorded during trial NN1250-3579 which is still taken at start of trial NN1250-3643 must be transcribed by the investigator to a concomitant medication form for trial NN1250-3643.
[7] Fasting visits: The subjects must attend visits 57, 70 and 71 fasting (Visit 43 will be fasting due to requirement for Visit 42 in trial NN1250-3579) having consumed only water since midnight for measurement of weight and fasting plasma glucose (Visit 43), lipids, weight and fasting plasma glucose (Visits 57 and 70) and insulin antibodies (Visits 57, 70 and 71). No diabetes medication is allowed on the day of the visit before the blood samples have been drawn. If the subjects attend the site in a non-fasting condition the visit should be re-scheduled within the next two working days.
[8] 1-point profiles (SMPG) should preferably be taken on the three consecutive days just before phone contact P44 – Visit 71. Measurements, in both treatments arms, are to be taken before breakfast.
[9] 9-point profiles (SMPG) must be started in the morning 2 days before Visits 57 and 70. Measurements are to be performed before and after (90 min after the start of the meal) breakfast, lunch, main evening meal, before bedtime, at 4 am and before breakfast on the following day. Please note that the 9-point profile is overlapping with the 1-point profile (SMPG).
[10] Adverse events should not be linked between trial NN1250-3579 and NN1250-3643. Adverse events that are not yet recovered by the end of trial NN1250-3579 should be followed up in the eCRF for trial NN1250-3579 or on trial NN1250-3579 AE paper follow-up forms.
[11] Adverse events will be collected from the time the first trial-related procedure has taken place at trial NN1250-3643 screening visit (Visit 43) and not from the time of informed consent if earlier than Visit 43.
[12] Pregnancy test: At Visit 43 a urine pregnancy test will be performed in women of child bearing potential. At Visit 70 a blood pregnancy test will be performed in women of child bearing potential. During the trial a urine pregnancy test will be performed if a menstrual period is missed or pregnancy is suspected. If at phone contacts, subjects report missed menstrual period, the subject will have to attend the site for a urine pregnancy test. [For Austria only: Urine pregnancy tests will be performed once a month at Visits 43, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 70 as well as at phone contact P69 but this could be performed at home].
[13] Funduscopy/fundusphotography will only be performed at screening visit (Visit 43) if not performed at end-of-treatment visit in trial NN1250-3579 (Visit 41). If applicable the funduscopy/fundusphotography should preferably be performed within 3 weeks after V43.
[14] Funduscopy/fundusphotography performed within a period of three weeks before Visit 57 and end-of-treatment visit (Visit 70) respectively is acceptable if results are available at the visit.

[15] If a subject is discontinued in trial NN1250-3643 due to an ongoing adverse event from trial NN1250-3579, the primary reason for discontinuation must be entered under 'Other' in the End of Trial form.
[16] Total daily dose of insulin NPH during days 1, 3 and 5 after Visit 70 (End-of-treatment Visit) and on the day just before Visit 71 (follow-up visit).
[17] Subjects will be fasting according to trial NN1250-3579 follow-up visit (Visit 42) schedule.
[18] Instruction to be given at the start of the trial and if required.
[19] Should only be supplied if the blood glucose meter from NN1250-3579 cannot be re-used.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Table 9–7 Phone contacts – extension trial [20] A phone contact may be converted to a visit if, for instance, further titration attention is needed. [21] Time of visit is always calculated in relation to the actual date of the screening visit. [22] 1-point profiles (SMPG) should preferably be performed on the three consecutive days just before each phone contact. Measurements, in both treatments arms, are to be taken before breakfast.

Phone contact number (P)[20]	P 44	P 45	P 47	P 49	P 51	P 53	P 55	P 58	P 60	P 62	P 64	P 66	P 68	P 69
Time of Phone contact[21] (weeks)	54	55	59	63	67	71	75	81	85	89	93	97	101	103
Visit window (days)	±3	±3	±6	±6	±6	±6	±6	±6	±6	±6	±6	±6	±6	±6
SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS														
Withdrawal criteria	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Concomitant medication	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
EFFICACY														
1-point profile[22]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
SAFETY														
Adverse events	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Hypoglycaemic episodes	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
TRIAL MATERIAL														
First date on trial product	x													
Dose of trial insulin, on 3 day(s) before visit	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
New dose of trial insulin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Dose of OAD treatment on day prior to visit	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Amendment 3 (global) vom 27. Jun. 2011** Das Protokoll wurde aktualisiert, um den SF-36 aufzunehmen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl der Extensionsstudie ergab sich aufgrund der Anzahl Patienten, die die Hauptstudie NN1250-3579 beendeten und an der Extensionsstudie (NN1250-3643) teilnahmen. Es wurde geschätzt, dass 75 % der Patienten, die die Hauptstudie beenden, an der Extensionsstudie teilnehmen würden und dass mindestens 75 % dieser Patienten die Extensionsstudie beenden würden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen: Interimsdaten von UEs, Hypoglykämien und Leberparameter (Hy`s Law) wurden als Teil des 120-Tage Sicherheitsupdates erstellt, welches bei der FDA eingereicht wurde Diese Interimsdaten wurden als unerheblich für die Durchführung und Interpretation der Ergebnisse des verbleibenden Teils der Studie eingestuft, da keine Regelungen oder Entscheidungen auf Grundlage dieser Daten für die Studie geplant waren. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: • Wunsch des Patienten, die Studie zu beenden • Ausschluss von Patienten nach Ermessen des Prüfarztes auf Grund von Sicherheitsbedenken oder wegen Nichteinhaltung des Studienprotokolls • Schwangerschaft oder Planung einer Schwangerschaft • Hypoglykämie während der Behandlungsperiode, die nach Ermessen des Prüfarztes ein Sicherheitsproblem darstellt • Abweichung vom Protokoll, welche

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einfluss auf die Daten der Wirksamkeit oder Sicherheit hat (nach Ermessen des Prüfarztes) • Beginn oder signifikante Änderung einer systemischen Behandlung, die nach Ermessen des Prüfarztes den Glucose-Metabolismus beeinflussen könnte • Blutspende oder Teilnahme an anderen Studien im Verlauf dieser Studie • Mangelnde Wirksamkeit: Nach Woche 12: keine Verringerung des HbA1c-Wertes und ein SMPG > 13,3 mmol/L (> 240 mg/dL) vor dem Frühstück an drei aufeinander folgenden Tagen trotz entsprechender Dosisanpassungen. Der Patient sollte den Prüfarzt kontaktieren und so schnell wie möglich zu einer außerplanmäßigen Visite (innerhalb von zwei Wochen) kommen. Ein NPG sollte gemessen und durch das Zentrallabor analysiert werden. Falls dieser NPG 13,3 mmol/L (> 240 mg/dL) überschreitet und keine behandelbare interkurrente Ursache für die Hyperglykämie diagnostiziert wurde, musste der Patient ausgeschlossen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	In der Extensionsstudie NN1250-3643 fand keine erneute Randomisierung statt. Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten (insgesamt 725) haben die Studienmedikationen wie in der Studie NN1250-3579 fortgesetzt: Insulin degludec + Metformin ± DPP-IV-Inhibitor (n = 551) und Insulin glargin + Metformin ± DPP-IV-Inhibitor (n = 174). Somit wurde das 3:1 Randomisierungsverhältnis der Studie NN1250-3579 annähernd beibehalten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In der Extensionsstudie NN1250-3643 fand keine erneute Randomisierung statt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	In der Extensionsstudie NN1250-3643 fand keine erneute Randomisierung statt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	In der Extensionsstudie NN1250-3643 fand keine erneute Randomisierung statt.
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die gesamte Studie wurde unverblindet durchgeführt. Im Zuge der Zulassung von Insulin degludec wurden, entsprechend der Absprache mit der Zulassungsbehörde FDA, kardiovaskuläre Ereignisse (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, Schlaganfall, Akutes Koronarsyndrom) von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert. Dabei wurden die vor Adjudizierungsstart festgelegten Definitionen und Leitlinien berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da die Studie unverblindet durchgeführt wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Vor dem Hintergrund einer vollständigen, den Anforderungen an die Dossiervorlage entsprechenden, Neuauswertung der Studienergebnisse, werden die ursprünglichen statistischen Methoden für die vorliegende Nutzenbewertung als nur bedingt relevant erachtet, da sich diese zum Teil auf für die Nutzenbewertung nicht relevante Endpunkte beziehen. Daher wird an dieser Stelle auf die statistischen Methoden der für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten post-hoc Analysen im Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Die ursprünglichen, für den Studienbericht verwendeten statistischen Methoden werden nachfolgend beschrieben: Alle Endpunkte zur Wirksamkeit wurden anhand des FAS (alle randomisierten Patienten; die statistische Evaluation des FAS erfolgte nach dem ITT-Prinzip) ausge-wertet (alle Analysepopulationen wurden in der Hauptstudie NN1250-3579 definiert; die Zuordnung zu den Analysepopulationen in der Extensionsstudie erfolgte nach den gleichen Definitionen wie in der Hauptstudie). Endpunkte zur Sicherheit wurden anhand das SAS (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) ausgewertet. Alle formalen statistischen Analysen (inkl. der Analysen von Hypoglykämien, Körpergewicht und Lipide) verwendeten die Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode und wurden anhand des FAS durchgeführt. Die Auswertungen für den HbA_{1c}-Wert wurden für das PP-Analyse Set (alle Patienten aus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		FAS, die für den Studieneinschluss geeignet waren, eine valide Erhebung des HbA_{1c}-Werts beim Screening oder bei der Randomisierung hatten, mindestens 12 Wochen behandelt wurden und mindestens eine valide Erhebung des HbA_{1c}-Werts nach 12 Behandlungswochen hatten) und für das ETS (alle Patienten, die die Visite 43 in der Extensionphase absolviert haben) wiederholt. Um die Stabilität der Ergebnisse zu bewerten, wurden diverse Analysen zur Sicherheit sowie diverse Laborwerte für das ETS wiederholt. Zusätzlich wurden demographische und Baseline-Charakteristika, Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation, Basalinsulin-Dosis, SF-36 und Lipide anhand des ETS zusammengefasst. Sekundäre Analysen zur Wirksamkeit • Änderung des HbA_{1c}-Werts nach 104 Behandlungswochen wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region, sowie den Kovariaten Alter und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn, analysiert. • HbA_{1c}-Responder (diverse Definitionen) waren dichotome Endpunkte, die anhand einer logistischen Regression (mit fixen Faktoren und Kovariaten wie bei der Änderung des HbA_{1c}-Werts) analysiert wurden. • Veränderung des NPG-Wertes nach 104 Behandlungswochen wurde anhand eines ANOVA-Modells (ähnlich dem Modell zur Analyse des HbA_{1c}-Wertes) analysiert. • 9-Punkte SMPG Profil wurde analysiert mittels eines angepassten Modells mit gemischten Effekten (mit den fixen Faktoren Behandlung, Behandlungszeit, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Behandlungszeit, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region; Alter und Wert zu Studienbeginn als Kovariaten und Patient als zufälliger Effekt). Anhand dieser Analyse wurden Mittelwerte pro Behandlungsarm sowie relevante Behandlungsunterschiede zwischen den Behandlungsarmen ermittelt und untersucht. • Mittelwert und logtransformierte Variabilität des 9-Punkte SMPG Profils,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhöhung des prandialen Plasmaglucose-Wertes und Endpunkte zu den nächtlichen Plasmaglucose-Werten nach 104 Behandlungswochen wurden separat anhand eines ANOVA-Modells (ähnlich dem Modell zur Analyse des HbA_{1c}-Wertes) analysiert. • SMPG-Werte für Dosisanpassungen: Plasmaglucose-Mittelwert (vor dem Frühstück gemessen) nach 104 Behandlungswochen wurde anhand eines ANOVA-Modells (ähnlich dem Modell zur Analyse des HbA_{1c}-Wertes) analysiert. Die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt, an dem das Titrationsziel das erste Mal erreicht wurde, wurde anhand einer Cox-Regression mit den fixen Faktoren Behandllung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region, sowie Alter als Kovariate, analysiert. Die logarithmierten SMPG-Werte (vor dem Frühstück gemessen) wurden analysiert als wiederholte Messungen in einem linearen gemischten Modell mit den fixen Faktoren Mittlerer Plasmaglucose-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region, der Kovariate Alter und Patient als zufälliger Effekt. • SF-36: Erfassung mittels SF-36 v2 zu Studienbeginn, nach 26, 52 und 104 Behandlungswochen. Die Änderung (der einzelnen Skalen) nach 104 Behandlungswochen wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region, sowie den Kovariaten Alter und Werte der einzelnen Skalen zu Studienbeginn, analysiert (mit LOCF als Ersetzungsmethode). <u>Primäre Analyse zur Sicherheit</u> • Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. UE wurden nach MedDRA Version 14.1 kodiert. UE und Hypoglykämien wurden weiterhin als Rate der Ereignisse (Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre (PYE)) dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Anzahl treatment emergent bestätigter (PG < 3,1 mmol/L (56 mg/dL)) und schwerer Hypoglykämien wurde wie folgt ausgewertet: Negativ-Binomial-Regression mit einer Log-Link-Funktion, dem Logarithmus der Behandlungsperiode mit Hypoglykämie als Offset und mit Behandlung, Antidiabetischer Behandlung zum Screening, Geschlecht und Region als fixe Faktoren sowie Alter als Kovariate. Bestätigte und bestätigte nächtliche Hypoglykämien (zwischen 00:01 Uhr und 05:59 Uhr) wurden getrennt ausgewertet. • Antikörper (diverse Definitionen) wurden mittels deskriptiver Statistik untersucht. • Veränderung des Körpergewichts nach 104 Behandlungswochen wurde anhand eines ANOVA-Modells (ähnlich dem Modell zur Analyse des HbA_{1c}-Wertes) analysiert. • Die übrigen Laborwerte, klinische Untersuchungen und Insulindosis wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die vorliegende Nutzenbewertung siehe statistische Methoden im Abschnitt 4.2.5.2.3. In den ursprünglichen statistischen Methoden waren keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten weiteren Analysen vorgesehen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) In der Extensionsstudie fand keine erneute Randomisierung statt. b) IDeg: 551 Patienten (nur NN1250-3643, ohne NN1250-3579) IGlar: 174 Patienten (nur NN1250-3643, ohne NN1250-3579) c) Auswertung für das vorliegende Nutzen-dossier erfolgte basierend auf dem FAS: IDeg: 773 Patienten IGlar: 257 Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	IDeg: 46 Abbrüche während Extension Unerwünschtes Ereignis (n = 12) Unzureichende Wirksamkeit (n = 3) Protokollverletzung (n = 2) Ausschlusskriterien (n = 6) Weitere Gründe (n = 23) IGlar: 20 Abbrüche während Extension Unerwünschtes Ereignis (n = 5) Unzureichende Wirksamkeit (n = 1) Protokollverletzung (n = 4) Ausschlusskriterien (n = 3) Weitere Gründe (n = 7)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die gesamte Studiendauer für den einzelnen Patienten in der Extensionsstudie setzt sich zusammen aus 52 Wochen Behandlungsphase und mindestens einer Woche Follow-up. Beginn der Studie: 09. Sept. 2010 Ende der Studie: 20. Dez. 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

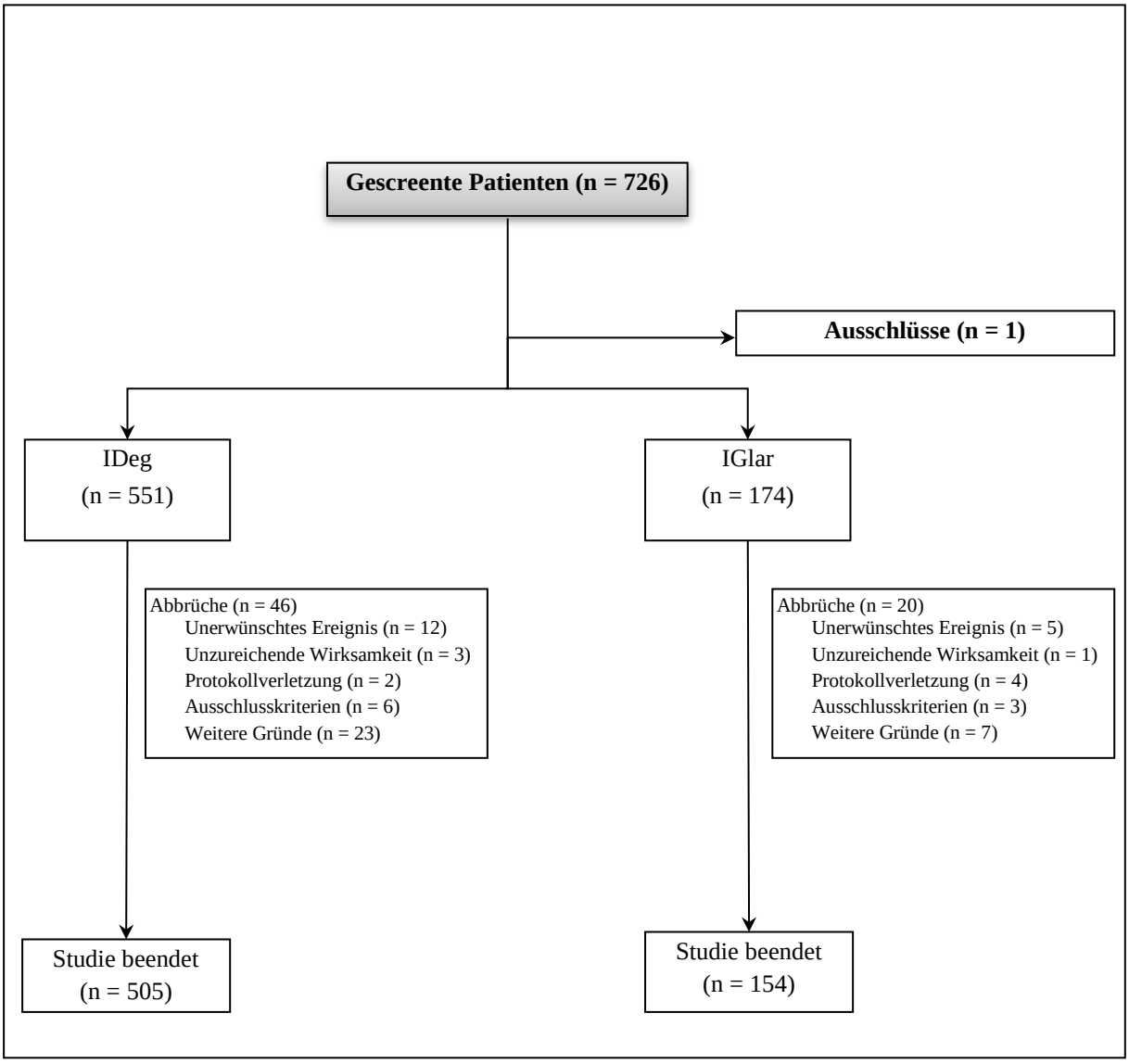


Abbildung 106: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie NN1250-3643

Tabelle 4-406 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3587

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In der Studie NN1250-3587 (BEGIN™: ONCE) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von IDeg (1x täglich) im Vergleich zu IGlar (1x täglich), jeweils in Kombination mit Metformin, bei insulin-naiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit oralen Antidiabetika unzureichend kontrolliert sind, untersucht **Primäres Ziel:** • Primäres Ziel war die Bestätigung der Wirksamkeit von IDeg + Metformin bezüglich glykämischer Kontrolle als Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26-wöchiger Behandlung (von Studienbeginn). Dies erfolgte durch den Vergleich der Änderungen der HbA_{1c}-Werte zwischen IDeg + Metformin und IGlar + Metformin nach 26-wöchiger Behandlung mit einem Nichtunterlegenheitslimit von 0,4 % und bei Bestätigung der Nichtunterlegenheit mit einem Überlegenheitslimit von 0 %. **Sekundäre Ziele:** Bestätigung der Überlegenheit von IDeg + Metformin gegenüber IGlar + Metformin nach 26-wöchiger Behandlung in Bezug auf: • Hypoglykämien (schwere und nicht-schwere) • NPG (gemessen in einem Zentrallabor) • Intra-individuelle Variabilität der SMPG vor dem Frühstück • Häufigkeit der HbA_{1c}-Responder (< 7 %) ohne schwere und nicht-schwere Hypoglykämien Vergleich bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit nach 26-wöchiger Behandlung: • 9-Punkte SMPG Profil • SMPG Profil für Dosisanpassungen • Häufigkeit der HbA_{1c}-Responder • Insulindosis • Körpergewicht • Unerwünschte Ereignisse • Hypoglykämien • Klinische und labormedizinische Untersuchungen • Insulin-Antikörper • Patientenberichtete Endpunkte (PRO)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	26-wöchige, konfirmatorische, randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, multinationale, Phase 3a, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Studienarmen (Zuteilungsverhältnis 2:1; IDeg:IGlar).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protokollamendments** Es wurden insgesamt 3 relevante Amendments des Protokolls vorgenommen, die alle vor Studienbeginn implementiert wurden. Bei keiner der relevanten Protokollamendments wurde angenommen, dass sie erhebliche Auswirkungen auf die Studienteilnehmer oder auf die Gesamtergebnisse der Studie haben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. Erhalt der Einverständniserklärung vor jeglichen studienbezogenen Tätigkeiten (studienbezogene Tätigkeiten sind festgelegt als jede Maßnahme, die unter Standardbehandlung des Patienten nicht durchgeführt worden wäre). 2. Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre 3. Diabetes mellitus Typ 2 (klinisch diagnostiziert) seit ≥ 6 Monaten 4. Insulin-naive Patienten (erlaubt sind: kurzzeitige vorherige Insulinbehandlung bis zu 14 Tage; Behandlung während eines Krankenhausaufenthalts oder aufgrund eines Gestationsdiabetes ist für längere Perioden als 14 Tage erlaubt) 5. Laufende Behandlung: Monotherapie mit Metformin oder Metformin in jeglicher Kombination mit einer insulinotropen Substanz (Sulfonylharnstoffe oder Glinide), Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) Inhibitor, α-Glucosidase-Inhibitoren (Acarbose) mit unveränderter Dosierung seit mindestens drei Monaten vor Randomisierung (zweite Visite) mit den angegebenen Mindestdosen von: o Metformin: alleine oder in Kombination (inklusive Fixkombination) 1500 mg täglich oder maximal verträgliche Dosis (mindestens 1000 mg täglich) o Insulinotroper Substanz (Sulfonylharnstoffe oder Glinide): mindestens die Hälfte der maximalen Tagesdosis gemäß lokaler Zulassung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o DPP-IV Inhibitor (Minimum 100 mg täglich oder gemäß lokaler Zulassung) o α-Glucosidase-Inhibitoren (Acarbose): mindestens die Hälfte der maximalen Tagesdosis oder der maximal verträglichen Dosis 6. HbA_{1c}-Wert 7,0-10,0 % (beide inklusive) anhand zentraler Laboranalyse 7. Body Mass Index (BMI) ≤ 40,0 kg/m² 8. Fähigkeit und Bereitschaft zur Einhaltung des Protokolls inklusive der SMPG-Messungen laut Protokoll 9. Annahme, dass der Studienteilnehmer die Anweisung des Prüfarztes erfüllen wird <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Behandlung mit TZDs oder GLP-1 Rezeptor-Agonisten innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Visite 2. Absehbare Änderung der Begleitmedikation, von der bekannt ist, dass sie den Glucose-Metabolismus erheblich beeinflusst (wie systemische Kortikosteroide, Betablocker, MAO-Hemmer) 3. Kontraindikationen oder Restriktionen für die Anwendung von Metformin (gemäß lokaler Zulassung) 4. Verwendung von nicht-pflanzlicher chinesischer Medizin oder anderer nicht-pflanzlicher lokaler Medizin mit unbekanntem/nicht spezifiziertem Inhalt. Pflanzliche traditionelle chinesische Medizin oder andere lokale pflanzliche Medizin darf, nach Ermessen des Prüfarztes, während der Studie fortgesetzt werden. 5. Kardiovaskuläre Erkrankung innerhalb der letzten sechs Monate vor der ersten Visite (definiert als: Schlaganfall, dekompensierte Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV nach NYHA, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Koronararterien-Bypass oder Angioplastie) 6. Unkontrollierte behandelte/unbehandelte schwere Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) 7. Eingeschränkte Leberfunktion, definiert als ALAT oder Aspartat-Aminotransferase (ASAT) ≥ 2,5x Obergrenze des Normalwertes (eine Nachprüfung analysiert in einem Zentrallabor innerhalb einer Woche nach Erhalt des Ergebnisses war zulässig, wobei das Ergebnis der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		letzten Probe ausschlaggebend sein soll) 8. Eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als Serum-Kreatinin ≥ 125 µmol/L (≥ 1,4 mg/dL) für Männer und ≥ 110 µmol/L (≥ 1,3 mg/dL) für Frauen (eine Nachprüfung analysiert in einem Zentrallabor innerhalb einer Woche nach Erhalt der Ergebnisse war zulässig, wobei das Ergebnis der letzten Probe ausschlaggebend sein soll) 9. Rezidivierende schwere Hypoglykämie (mehr als eine schwere Hypoglykämie während der letzten zwölf Monate) oder Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, beurteilt durch den Prüfarzt oder Hospitalisierung aufgrund diabetischer Ketoazidose während der letzten sechs Monate 10. Proliferative Retinopathie oder Makulopathie (innerhalb von acht Wochen vor der zweiten Visite mittels Funduskopie/Fundusfotografie bestätigt), die laut Prüfarzt behandelt werden müssen 11. Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind, stillen oder die versuchen schwanger zu werden oder die keine adäquaten empfängnisverhütenden Maßnahmen gemäß den lokalen Vorschriften verwenden 12. Krebs oder Krebs-Vorerkrankungen (außer Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) 13. Jegliche klinisch signifikanten Erkrankungen (außer Erkrankungen in Zusammenhang mit Diabetes mellitus Typ 2), die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten 14. Geistige Unzurechnungsfähigkeit, psychiatrische Erkrankung, Unwillen oder Sprachbarrieren, die ein angemessenes Verstehen oder Zusammenarbeiten ausschließen (einschließlich Personen, die nicht fähig sind, zu lesen oder zu schreiben) 15. Frühere Teilnahme an dieser Studie (Teilnahme ist als Randomisierung definiert, erneutes Screening bei Screening-Versagern war nur einmal innerhalb des Rekrutierungszeitraums erlaubt) 16. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen Studienmedikation oder verwandte Produkte 17. Einnahme eines Prüfpräparates innerhalb

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eines Monats vor der ersten Visite 18. Blutspende oder Teilnahme an anderen Studien innerhalb eines Monats vor der ersten Visite (nicht erlaubt in Brasilien gemäß dem Protokollamendment 1.0 (01. Jun. 2010)) 19. Bekannter oder vermuteter Missbrauch von Alkohol, Narkotika oder illegalen Drogen Die Nichterfüllung einer der oben genannten Voraussetzungen trotz der Aufnahme in die Studie führte zum sofortigen Ausschluss aus der Studie. Unter außergewöhnlichen Umständen und ausschließlich mit der Genehmigung durch das unabhängige Ethikkomitee / Institutional Review Board war die Teilnahme an der Studie in diesem Fall weiterhin möglich. Die Zulassungsbehörden mussten gemäß der lokalen Vorschriften ebenfalls informiert werden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	68 Studienzentren in 6 Ländern in denen Patienten randomisiert wurden: • 3 Zentren in Brasilien • 7 Zentren in Kanada • 37 Zentren in China • 4 Zentren in Südafrika • 6 Zentren in Ukraine • 11 Zentren in den Vereinigten Staaten Sponsor: Novo Nordisk A/S, Dänemark
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Vorbehandlung:** Monotherapie mit Metformin oder Metformin in jeglicher Kombination mit einer insulinotropen Substanz (Sulfonylharnstoffe oder Glinide), Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) Inhibitor, α-Glucosidase Inhibitoren (Acarbose) mit unveränderter Dosierung für mindestens drei Monate vor Randomisierung **Ab Randomisierung:** Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten beendeten ihre laufende OAD-Behandlung (außer Metformin) und wurden in eines von zwei treat-to-target Regime (26-wöchige Behandlung) mit entweder IDeg oder IGlar, welche beide in Kombination mit Metformin gegeben wurden, randomisiert (Visite 2, Woche 0): • IDeg (subkutan) 1x täglich abends

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(zwischen Beginn des Abendessens und der Schlafenszeit) (dosiert nach Titrationsschema des Protokolls) + Metformin • IGlar (subkutan) 1x täglich entsprechend Zulassung (dosiert nach Titrationsschema des Protokolls) + Metformin <u>Metformin</u> Metformin wurde in unveränderter, stabiler Dosierung und Dosierfrequenz wie vor der Randomisierung fortgesetzt. Die Dosierung und Dosierfrequenz wurde zu keiner Zeit während der 26-wöchigen Behandlung geändert, außer aus Sicherheitsgründen. <u>Basalinsulin</u> Bei der Randomisierung (Visite 2) erfolgte der Behandlungsstart mit IDeg (1x täglich) oder IGlar (1x täglich) mit einer empfohlenen Startdosis von 10 Einheiten. Eine maximale Insulindosis wurde nicht vorgegeben. Patienten die eine Tagesdosis von mindestens 2 Einheiten nicht tolerierten wurden ausgeschlossen, falls dies für mehr als 14 aufeinanderfolgende Tage auftrat. Die Titration des Basalinsulins erfolgte während der Behandlungsperiode durch den Prüfarzt basierend auf den NPG -Werten (vor dem Frühstück) und dem Titrationsplan. • Steigerung der Basalinsulindosis Die Steigerung der Insulindosis (IDeg oder IGlar) wurde basierend auf den Durchschnittswerten der NPG (vor dem Frühstück, gemessen an den vorangegangenen drei Tagen vor den Visiten und Telefonkontakten; für Details zu diesbezüglichen Ausnahmen siehe Angaben im Studienbericht) entsprechend folgendem Algorithmus angepasst: o < 5,0 mmol/L (< 90 mg/dL) => keine Anpassung o < 7,0 mmol/L (< 126 mg/dL) => + 2 E o < 8,0 mmol/L (< 144 mg/dL) => + 4 E o < 9,0 mmol/L (< 162 mg/dL) => + 6 E o ≥ 9,0 mmol/L (≥ 162 mg/dL) => + 8 E

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Reduktion der Basalinsulindosis Eine Reduktion der Insulindosis (IDeg oder IGlar) wurde basierend auf dem niedrigsten NPG-Wert (vor dem Frühstück) entsprechend folgendem Algorithmus angepasst, wenn niedrige Blutzuckerwerte ohne eine offensichtliche Erklärung auftraten: o < 3,1 mmol/L (< 56 mg/dL) => -4 E (bei einer Dosis > 45 E wird eine Reduktion um 10 % empfohlen) o ≤ 3,9 mmol/L (≤ 70 mg/dL) => -2 E (bei einer Dosis > 45 E wird eine Reduktion um 5 % empfohlen) Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen. Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt. **Follow-up:** Nach der 26-wöchigen Behandlungsphase mit der Studienmedikation wurden die Patienten auf NPH-Insulin (subkutan) 2x täglich entsprechend Zulassung umgestellt und die Behandlung mit Metformin fortgesetzt. Verabreichungsform der Studienmedikation: • IDeg 100 E/mL, 3 mL PDS290 • IGlar (Lantus®) 100 E/mL, 3 mL SoloSTAR® • Humaninsulin Isophan, NPH (Insulatard®/Prothaphane®/Novolin N™) 100 IE/mL, 3 mL FlexPen®.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26-wöchiger Behandlung (von Studienbeginn) Sekundäre Endpunkte: • Anzahl von bestätigten (schweren oder nicht-schweren) Hypoglykämien (treatment emergent) • Änderung des NPG nach 26-wöchiger Behandlung (von Studienbeginn) (analysiert in einem Zentrallabor) • Intra-individuelle Variabilität, (SMPG vor dem Frühstück) nach 26-wöchiger Behandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Responder ohne Hypoglykämien (HbA_{1c}-Wert < 7,0 % am Ende der Studie und keine bestätigten Hypoglykämien während der letzten zwölf Behandlungswochen; nur Patienten eingeschlossen, die seit mindestens zwölf Wochen behandelt wurden) • HbA_{1c}-Responder Endpunkte • 9-Punkte SMPG Profil • SMPG Profil für Dosisanpassungen • Unerwünschte Ereignisse • Anzahl an Hypoglykämien • Klinische und labormedizinische Untersuchungen • Körpergewicht • Insulindosis • Patientenberichtete Endpunkte (PRO) Im Zuge der Zulassung von Insulin degludec wurden, entsprechend der Absprache mit der Zulassungsbehörde FDA, kardiovaskuläre Ereignisse (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, Schlaganfall, Akutes Koronarsyndrom) von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert. Dabei wurden die vor Adjudizierungsstart festgelegten Definitionen und Leitlinien berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Erhebungszeitpunkte der Endpunkte:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Table 9–4 Trial Flow Chart

Trial NN1250-3587 Type 2	Screen	Rand	0-26 weeks												FU
Visit Number (V)	V1	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V16	V18	V22	V26	V28	V29
Phone Contact number (P)[1] (For details see separate flowchart)				P5	P7	P9	P11	P13	P15	P17	P19 P20 P21	P23 P24 P25	P27		
Time of visit[2] (weeks)	-1[3]	0[3]	1	2	4	6	8	10	12	14	16	20	24	26	27[4]
Visit window (days)			±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+5
SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS															
Informed consent	x														
In-/exclusion criteria	x	x													
Randomisation		x													
Withdrawal criteria			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Demography	x														
Diagnosis of diabetes	x														
Concomitant ill/medical history	x														
Concomitant medication	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
EFFICACY															
Fasting plasma glucose[5]		x							x		x			x	
HbA_{1c}	x	x							x		x			x	
1-point profile[6]		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
9-point profile[7]		x							x		x			x	
SAFETY															
Adverse events	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Insulin antibodies[5]		x							x					x	x
Biochemistry	x													x	
Haematology	x													x	
Lipids[5]		x												x	
Urinalysis by stick	x													x	
Pregnancy test[8]	x													x	
Urine albumin/creatinine ratio (urinalysis)		x												x	
ECG – 12 lead	or													x	
Eye examination (fundoscopy/fundus photography)	x[9]													x[10]	
Hypoglycaemic episodes		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Physical examination	x													x	
Vital signs	x													x	
OTHER ASSESSMENTS															
Height	x														
Body weight	x	x[5]							x[5]		x[5]			x[5]	
PRO questionnaires[11]		x[12]							x[12]					x[12]	
End of trial[13]															x
TRIAL MATERIAL															
IV/WRS session (IV/WRS call)	x	x			x		x				x			x	x
Drug accountability (IV/WRS)					x		x				x			x	x
Dispensing visit		x			x		x				x			x	
Dispense direction for use/package leaflet		x			x		x				x			x	
First date and dose on trial insulin			x												
Date and dose of trial insulin, on 3 days before visit			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	

Trial NN1250-3587 Type 2	Screen	Rand	0-26 weeks												FU
Visit Number (V)	V1	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V16	V18	V22	V26	V28	V29
Phone Contact number (P)[1] (For details see separate flowchart)				P5	P7	P9	P11	P13	P15	P17	P19 P20 P21	P23 P24 P25	P27		
Time of visit[2] (weeks)	-1[3]	0[3]	1	2	4	6	8	10	12	14	16	20	24	26	27[4]
Visit window (days)			±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+5
New dose of trial insulin		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Last date and dose on trial insulin														x	
Date of first and last dose of insulin NPH															x
Insulin NPH date and dose[14]															x
REMINDERS															
Attend visit fasting		x							x		x			x	x
Notes made if changes in metformin dose or treatment			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Make appointment for eye examination										x					
Handling/training of product/device[15]		x	x											x	
Instruction/handout of glucose meter[11]	x														
Hand-out/instruction/collect diary	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sign off casebook															x

1. A phone contact could have been converted to a visit if for instance further titration attention was needed
2. Time of visit was always calculated in relation to the actual date of the randomisation visit (Visit 2)
3. Randomisation was to take place no later than 11 days after the screening visit (Visit 1). Randomisation was only to take place if the results of the screening visit assessments (including blood sampling) were available and had been reviewed
4. Follow-up visit was to take place at least 1 week after the actual date Visit 28 was performed
5. Fasting visits: The subjects were to attend Visit 2, 14, 18, 28 and 29 fasting, having consumed only water since midnight for measurement of lipids (Visit 2 and 28), weight and fasting plasma glucose (Visit 2, 14, 18, 28) and insulin antibodies (Visit 2, 14, 28, 29). No diabetes medication was allowed before these visits. If the subjects attend the site in a non-fasting condition the visit was to be re-scheduled within the next two working days
6. 1-point profiles (SMPG) were preferably to be taken on the three consecutive days just before Visit 2-29. Measurements, in both treatment arms, were to be taken before breakfast
7. 9-point profiles (SMPG) were to be started in the morning 2 days before Visit 2, 14, 18 and 28. Measurements were to be performed before and after (90 min after the start of the meal) breakfast, lunch, main evening meal, before bedtime, at 4 am and before breakfast on the following day. Please note that the 9-point profile (SMPG) included the before breakfast measurement on day three of the 1-point profile (SMPG).
8. Pregnancy test: At Visit 1 and 28 a blood pregnancy test was to be performed in women of child bearing potential. During the trial a urine pregnancy test was to be performed if a menstrual period was missed or pregnancy was suspected. If at phone contacts, subjects report missed menstrual period, the subject had to attend the site for a urine pregnancy test
9. ECG and fundoscopy/fundus photography performed within eight weeks before Visit 2 were acceptable if results were available at the visit
10. Fundoscopy/fundus photography performed within a period of three weeks before Visit 28 was acceptable if results were available at the visit
11. A battery of PRO questionnaires were to evaluate health related quality of life, treatment satisfaction and preferences. The PRO questionnaires were to be filled in by the subject at the visits, preferably before any other trial related procedures.
12. DiabMedSat, DPM, SF-36 and TRIM-D were to be filled in
13. DiabMedSat, DPM, SF-36, TRIM-D, TRIM-D device and Device specific questionnaire I and II were to be filled in
14. Insulin NPH therapy: dose of non-trial diabetic therapy during day 1, 3, and 5 after Visit 28 and on the day just before Visit 29
15. Instruction to be done in the start of the study and if required, and at Visit 28
16. If prematurely withdrawal, the procedures for the last treatment visit (Visit 28) and the follow-up visit (Visit 29) were to be performed if possible.

Table 9–5 Flow chart, phone contacts

Phone contact number (P)[1]	P 5	P 7	P 9	P 11	P 13	P 15	P 17	P 19	P 20	P 21	P 23	P 24	P 25	P 27
Time of Phone contact (weeks)	3	5	7	9	11	13	15	17	18	19	21	22	23	25
Visit window[2] (days)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS														
Withdrawal criteria	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EFFICACY														
1-point profile[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SAFETY														
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hypoglycaemic episodes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TRIAL MATERIAL														
Date and dose of trial insulin, on 3 days before phone contact	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
New dose of trial insulin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1. A phone contact could be converted to a visit if for instance further titration attention was needed.
2. Time of visit was always calculated in relation to the actual date of the randomisation visit (Visit 2)
3. 1-point profiles (SMPG) were preferably to be taken on the three consecutive days just before phone contact 5-27. Measurements, in both treatment arms, were to be taken before breakfast.

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen.
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Primäres Ziel dieser Studie war die Bestätigung der Wirksamkeit von IDeg (1x täglich) + Metformin bezüglich der glykämische Kontrolle. Dies geschah, indem gezeigt wurde, dass IDeg 1x täglich + Metformin gegenüber IGlar 1x täglich + Metformin bezüglich der blutzuckersenkenden Wirkung, beurteilt durch die Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26-wöchiger Behandlung (von Studienbeginn), nicht unterlegen war, wobei eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % (absolut) zugrunde lag. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde in Übereinstimmung mit der FDA Leitlinie gewählt. Die Fallzahl wurde anhand dieses primären Studienziels bestimmt. D soll dabei der mittlere Behandlungsunterschied bezüglich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes sein (Prüfpräparat (IDeg) minus Vergleichspräparat (IGlar)). Die Nullhypothese wurde gegen die Alternativhypothese getestet, wobei Nichtunterlegenheit vorgegeben war als H_0: D > 0,4 % vs. H_1: D ≤ 0,4 % Die Nullhypothese wurde verworfen und die Nichtunterlegenheit als bestätigt angesehen, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für den mittleren Behandlungsunterschied bezüglich HbA_{1c}-Wert kleiner oder gleich 0,4 % war. Dies war äquivalent mit einem einseitigen t-Test mit einer Größe von 2,5 %. Die Fallzahl wurde unter Verwendung einer t-Statistik mit der Annahme eines einseitigen Tests der Größe 2,5 % und eines mittleren Behandlungsunterschieds von 0 (das heißt D = 0 %) bestimmt. Für die Standardabweichung des HbA_{1c} wurde ein Wert von 1,3 angenommen der auf der Erfahrung aus früheren Phase 3-Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 basiert. Die Fallzahlplanung wurde mit SAS, Version 9.1.3, durchgeführt. Da dies eine Nichtunterlegenheitsstudie war, wurde die Fallzahl derart bestimmt, dass die antizipierte Power mindestens 95% bei der Evaluation des PP-Analysis Set betrug (angepasst an das Ziel: Nichtunterlegenheit und Überlegenheit). In früheren Phase 3-Studien mit insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden, je nach Studiendesign, 5-25 % der randomisierten Patienten vom PP-Analysis Set ausgeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		In dieser Studie ergab sich, mit einem angenommenen Wert von 15 %, eine Anzahl von 795 zu randomisierenden Patienten (Randomisierung 2:1) für die Auswertung des PP-Analysis Sets mit einer mindestens 95 %-igen Power.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen: Für diese Studie wurden Zwischenanalysen weder geplant noch durchgeführt. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: • Wunsch des Patienten, die Studie zu beenden • Ausschluss von Patienten nach Ermessen des Prüfarztes auf Grund von Sicherheitsbedenken oder wegen Nichteinhaltung des Studienprotokolls • Irrtümliche Randomisierung (Nichterfüllung der Ein- und/oder Ausschlusskriterien) • Schwangerschaft oder Planung einer Schwangerschaft • Hypoglykämie während der Behandlungsperiode, die nach Ermessen des Prüfarztes ein Sicherheitsproblem darstellt • Wesentliche Abweichung vom Protokoll, welche Einfluss auf die Daten der Wirksamkeit oder Sicherheit hat (nach Ermessen des Prüfarztes) • Beginn oder signifikante Änderung einer systemischen Behandlung, die nach Ermessen des Prüfarztes den Glucose-Metabolismus beeinflussen könnte • Verwendung von anderen als im Protokoll angegebenen antidiabetischen Behandlungsregimen während der Behandlungsperiode (insulinotrope Substanzen (Sulfonylharnstoff oder Glinide), Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) Inhibitoren, α-Glucosidase-Inhibitoren, TZDs oder GLP-1 Rezeptor-Agonisten) • Blutspende oder Teilnahme an anderen Studien im Verlauf dieser Studie • Mangelnde Wirksamkeit: Nach Woche 12: keine Verringerung des HbA_{1c}-Wertes und ein SMPG > 13,3 mmol/L (> 240 mg/dL) vor dem Frühstück an drei aufeinander folgenden Tagen trotz entsprechender Dosisan-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		passungen. Der Patient sollte den Prüfarzt kontaktieren und so schnell wie möglich zu einer außerplanmäßigen Visite (innerhalb von zwei Wochen) kommen. Ein NPG sollte gemessen und durch das Zentrallabor analysiert werden. Falls dieser NPG 13,3 mmol/L (> 240 mg/dL) überschreitet und keine behandelbare interkurrente Ursache für die Hyperglykämie diagnostiziert wurde, musste der Patient ausgeschlossen werden. • Der Patient toleriert die tägliche Mindestdosis von 2 Einheiten während 14 aufeinanderfolgender Tage nicht
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines zentralisierten IV/WRS (Zuteilungsverhältnis 2:1).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde hinsichtlich folgender Regionen stratifiziert: • China • Nicht-China
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels eines zentralisierten IV/WRS (Zuteilungsverhältnis 2:1). Zu jeder Ausgabe der Studienmedikation bzw. zur Randomisierungs-Visite teilte das IV/WRS dem Patienten die Studienmedikation zu. Es musste darauf geachtet werden, dem Patienten die Einheit mit der richtigen Nummer (DUN = dispensing unit number) auszuhändigen. Als Reaktion auf die Anforderung der Chinesischen Food and Drug Administration die Studie auf bestmögliche Weise zu verblinden, wurde eine verblindete Box für die Studienmedikation verwendet. Dies sollte den Zweck erfüllen, den Prüfarzt während der Ausgabe der Studienmedikation gegenüber der Identität dieser zu verblinden. Alle Boxen waren durch eine eindeutige DUN-Nummer identifizierbar um sicherzustellen, dass die korrekte Medikation an die Studienteilnehmer ausgegeben wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	• Computergenerierte Randomisierungsliste • Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt • Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eines zentralisierten IV/WRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die gesamte Studie wurde unverblindet durchgeführt. Als Reaktion auf die Anforderung der Chinesischen Food and Drug Administration die Studie auf bestmögliche Weise zu verblinden, wurde eine verblindete Box für die Studienmedikation verwendet. Dies sollte den Zweck erfüllen, den Prüfarzt während der Ausgabe der Studienmedikation gegenüber der Identität dieser zu verblinden. Alle Boxen waren durch eine eindeutige DUN-Nummer identifizierbar um sicherzustellen, dass die korrekte Medikation an die Studienteilnehmer ausgegeben wurde. Im Zuge der Zulassung von Insulin degludec wurden, entsprechend der Absprache mit der Zulassungsbehörde FDA, kardiovaskuläre Ereignisse (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, Schlaganfall, Akutes Koronarsyndrom) von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert. Dabei wurden die vor Adjudizierungsstart festgelegten Definitionen und Leitlinien berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da die Studie unverblindet durchgeführt wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Vor dem Hintergrund einer vollständigen, den Anforderungen an die Dossiervorlage entsprechenden, Neuauswertung der Studienergebnisse, werden die ursprünglichen statistischen Methoden für die vorliegende Nutzenbewertung als nur bedingt relevant erachtet, da sich diese zum Teil auf für die Nutzenbewertung nicht relevante Endpunkte beziehen. Daher wird an dieser Stelle auf die statistischen Methoden der für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten post-hoc Analysen im Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Die ursprünglichen, für den Studienbericht verwendeten statistischen Methoden werden nachfolgend beschrieben: Alle statistischen Analysen (inkl. sekundäre konfirmatorische und unterstützende Endpunkte zur Wirsamkeit und PRO) wurden anhand des FAS (alle randomisierten Patienten; die statistische Evaluation des FAS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erfolgte nach dem ITT-Prinzip) ausgewertet. Die Endpunkte zur Sicherheit wurden anhand des SAS (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedika-tion erhalten haben) zusammengefasst und anhand des FAS ausgewertet. Die Auswertung für den primären Endpunkt wurde für das PP-Analyse Set (alle Patienten aus dem FAS, die für den Studieneinschluss geeignet waren, eine valide Erhebung des HbA_{1c}-Werts beim Screening oder bei der Randomisierung hatten, mindestens 12 Wochen behandelt wurden und mindestens eine valide Erhebung des HbA_{1c}-Werts nach 12 Behandlungswochen hatten) wiederholt. <u>Primäre Analyse zur Wirksamkeit</u> Änderung des HbA_{1c}-Werts nach 26 Behandlungswochen wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region, sowie den Kovariaten Alter und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn, analysiert. Nichtunterlegenheit wurde bestätigt, wenn die Obergrenze des zweiseitigen 95 %-KI unterhalb oder genau auf der Grenze von 0,4 Prozentpunkten lag. Wenn die Nichtunterlegenheit bestätigt wurde, wurde die Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar analysiert. Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die Obergrenze des zweiseitigen 95 %-KI (basierend auf dem FAS; unterstützend auf dem PP-Analyse Set) unterhalb von 0 Prozentpunkten lag. <u>Sekundäre konfirmatorische Endpunkte</u> 1. Anzahl treatment emergent bestätigter Hypoglykämien wurde wie folgt ausgewertet: Negativ-Binomial-Regression mit einer Log-Link-Funktion, dem Logarithmus der Behandlungsperiode mit Hypoglykämie als Offset und mit Behandlung, Antidiabetischer Behandlung zum Screening, Geschlecht und Region als fixe Faktoren sowie Alter als Kovariate. Überlegenheit wurde bestätigt, wenn die Obergrenze des 95 %-KI des relativen Risikos (IDeg/IGlar) vollständig unterhalb von 1 lag. 2. Änderung des NPG-Wertes nach 26 Behandlungswochen wurde anhand

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eines ANOVA-Modells mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region, sowie den Kovariaten Alter und NPG-Wert zu Studienbeginn, analysiert. Überlegenheit wurde bestätigt, wenn die Obergrenze des 95 %-KI der Mittelwertdifferenz (IDeg - IGlar) vollständig unterhalb von 0 lag. 3. Intra-individuelle Variabilität der SMPG vor dem Frühstück nach 26 Behandlungswochen wurde analysiert als wiederholte Messungen mittels eines linearen Modells mit gemischten Effekten (mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabetische Behandlung zum Screening, Geschlecht und Region; Alter als Kovariate und Patient als zufälliger Effekt). Überlegenheit wurde bestätigt, wenn die Obergrenze des 95 %-KI für das Verhältnis der Variationskoeffizienten (IDeg/IGlar) vollständig unterhalb von 1 lag. 4. Responder ohne Hypoglykämien (HbA_{1c} < 7,0 % zu Studienende, keine bestätigten Hypoglykämien während der letzten 12 Behandlungswochen) wurden anhand einer logistischen Regression mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region sowie den Kovariaten Alter und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn, analysiert. Überlegenheit wurde bestätigt, wenn die Obergrenze des 95 %-KI des OR (IDeg/IGlar) vollständig oberhalb von 1 lag. <u>Sekundäre unterstützende Endpunkte</u> • $HbA1_c$-Responder (diverse Definitionen) wurden separat anhand einer logistischen Regression mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region sowie den Kovariaten Alter und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn, analysiert. • 9-Punkte SMPG-Profil wurde analysiert mittels eines angepassten Modells mit gemischten Effekten (mit den fixen Faktoren Behandlung, Behandlungszeit,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Interaktion zwischen Behandlungsarm und Behandlungszeit, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region; Alter und Wert zu Studienbeginn als Kovariaten und einer unstrukturierten residualen Kovarianzmatrix). Anhand dieser Analyse wurden Mittelwerte pro Behandlungsarm sowie relevante Behandlungsunterschiede zwischen den Armen ermittelt und untersucht. Mittelwert und Variabilität des 9-Punkte SMPG-Profils, Erhöhung des prandialen Plasmaglucose-Wertes und Endpunkte zu den nächtlichen Plasmaglucose-Werten wurden separat anhand eines ANOVA-Modells mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region sowie den Kovariaten Alter und relevanter Wert zu Studienbeginn, analysiert. Die Variabilität des 9-Punkte-SMPG-Profils wurde vor der Auswertung logarithmiert. • 1-Punkt-SMPG Profil für Dosisanpassungen: Plasmaglucose-Mittelwert (vor dem Frühstück gemessen) wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region sowie den Kovariaten Alter und relevanter Plasmaglucose-Wert zu Studienbeginn, analysiert. Die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt, an dem das Titrationsziel das erste Mal erreicht wurde, wurde anhand einer Cox-Regression mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region sowie Alter als Kovariate, analysiert. <u>PRO (diverse Auswertungen)</u> Für diverse Fragebögen wurde die Verände-rung des Wertes anhand deskriptiver Statistik bzw. eines ANOVA-Modells mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidia-betische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region sowie den Kovariaten Alter und entsprechender Wert zu Studienbeginn (sofern zutreffend), analysiert. <u>Endpunkte zur Sicherheit</u> • Treatment Emergent Adverse Event

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(TEAE) wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. UE wurden nach MedDRA Version 16.1 kodiert und als Rate der Ereignisse (Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre (PYE)) dargestellt. • Die Anzahl Hypoglykämien wurde wie folgt ausgewertet: Negativ-Binomial-Regression mit einer Log-Link-Funktion, dem Logarithmus der Behandlungsperiode mit einer treatment emergent Hypoglykämie als Offset und mit Behandlung, Antidiabetischer Behandlung zum Screening, Geschlecht und Region als fixe Faktoren sowie Alter als Kovariate. Bestätigte und bestätigte nächtliche Hypoglykämien (zwischen 00:01 Uhr und 05:59 Uhr) wurden, wo möglich, getrennt ausgewertet. Schwere Hypoglykämien wurden nicht ausgewertet aufgrund einer ungenügenden Anzahl der Ereignisse. • Antikörper (diverse Definitionen) wurden mittels deskriptiver Statistik und Abbildungen ausgewertet. • Veränderung des Körpergewichts nach 26 Behandlungswochen wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region sowie den Kovariaten Alter und Körpergewicht zu Studienbeginn analysiert. • Die übrigen Laborwerte, klinische Untersuchungen und Insulindosis wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Lipide wurden separat anhand eines ANOVA-Modells mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabe-tische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Region sowie den Kovariaten Alter und entsprechender Wert zu Studienbeginn analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die vorliegende Nutzenbewertung siehe statistische Methoden im Abschnitt 4.2.5.2.3. In den ursprünglichen statistischen Methoden waren keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten weiteren Analysen vorgesehen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) IDeg: 555 Patienten IGlar: 278 Patienten b) IDeg: 553 Patienten IGlar: 278 Patienten c) Auswertung für das vorliegende Nutzen-dossier erfolgte basierend auf dem FAS: IDeg: 555 Patienten IGlar: 278 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt zur/nach der Randomisierung IDeg: 32 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n = 3) Protokollverletzung (n = 3) Ausschlusskriterien (n = 1) Weitere Gründe (n = 25) IGlar: 24 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n = 3) Protokollverletzung (n = 3) Ausschlusskriterien (n = 0) Weitere Gründe (n = 18)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die gesamte Studiendauer für den einzelnen Patienten setzt sich zusammen aus einer Woche Screening (ungefähr), 26 Wochen Behandlungsphase und mindestens einer Woche Follow-up. Beginn der Studie: 02. Jun. 2013 Ende der Studie: 15. Mai 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

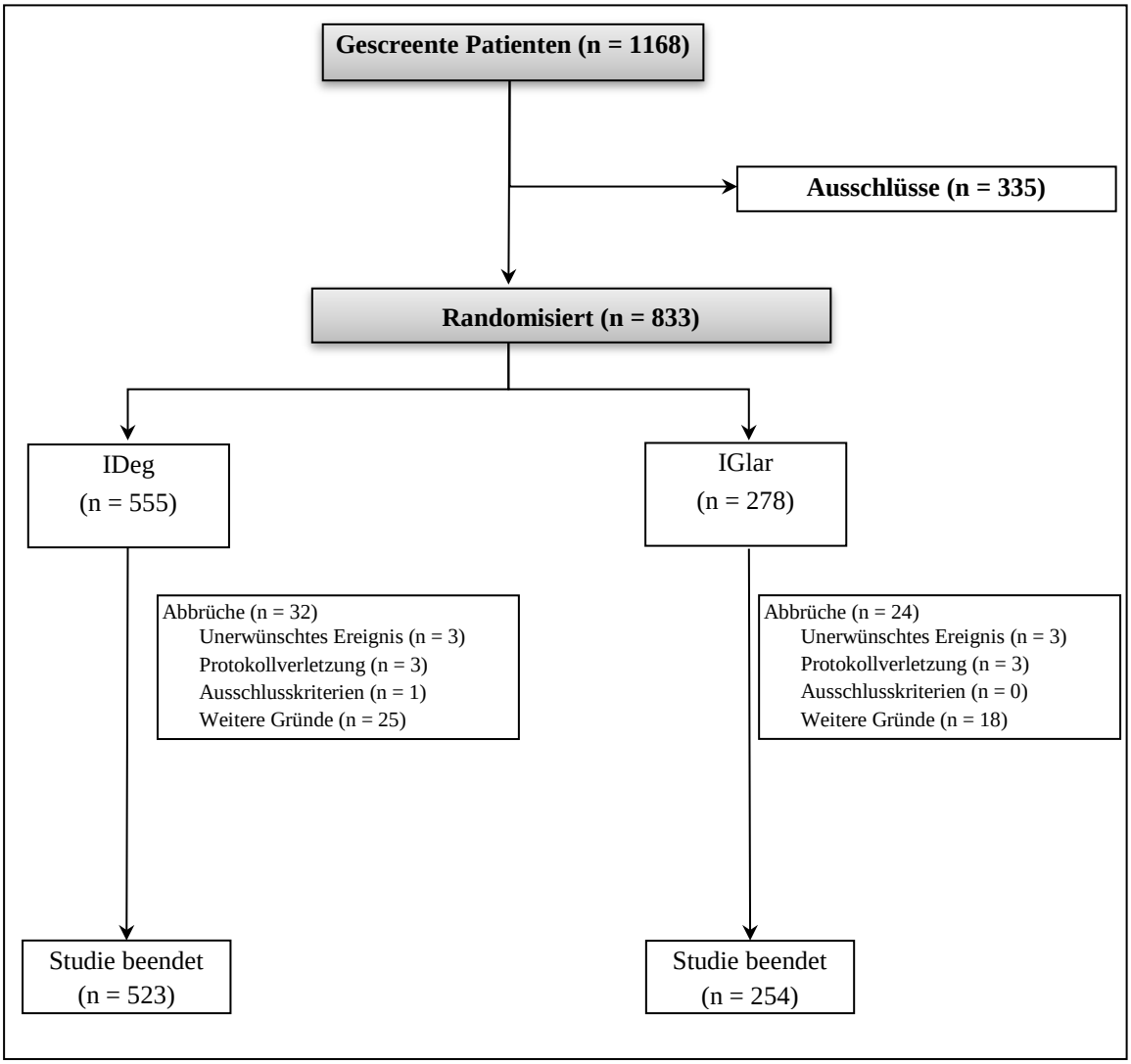


Abbildung 107: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie NN1250-3587

Tabelle 4-407 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3672

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von IDeg 200 E/mL + Metformin + DPP-IV Inhibitor im Vergleich mit IGlar + Metformin + DPP-IV Inhibitor bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase 3-Studie, 26-wöchig, randomisiert, kontrolliert, offen, multizentrisch, multinational, parallele Treat-to-target-Studie (Zuteilungsverhältnis 1:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u>
		• Männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre mit klinisch diagnostiziertem Diabetes Typ 2 seit ≥ 6Monaten
		• Insulinnaive Patienten (erlaubt waren vorherige, kurzzeitige Insulinbehandlungen bis zu 14 Tagen; Behandlung während eines Krankenhausaufenthalts oder aufgrund eines Gestationsdiabetes Schwangerschaftsdiabetes konnte auch länger sein)
		• Laufende Behandlung mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit insulinfreisetzenden Medikamenten (SU oder Glinide), DPP-IV Inhibitoren oder α-Glucosidase-Inhibitoren (Acarbose) mit einer unveränderten Dosis innerhalb der letzten drei Monate und vor der ersten Visite mit folgenden Mindestdosierungen:
		  o Metformin: 1.500 mg täglich oder die maximal verträgliche Dosis (mindestens 1.000 mg täglich)
		  o Insulinfreisetzende Medikamenten und DPP-IV Inhibitor: Mindestens die Hälfte der täglichen Maximaldosis gemäß lokaler Fachinformation
		  o α-Glucosidase-Inhibitor: Mindestens die Hälfte der Maximaldosis oder maximal verträglichen Dosis
		• HbA_{1c} von einschließlich 7,0-10,0 %
		• BMI von ≤ 45,0 kg/m^2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Einhaltung des Protokolls einschließlich der SMPG Profile • Schriftliche Einverständniserklärung <u>Ausschlusskriterien:</u> • Anwendung von TZDs, Exenatid oder Liraglutid innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Visite • Absehbare Änderung der Begleitmedikation, die den Glucosestoffwechsel erheblich beeinflussen würde (Betablocker, Kortikosteroide, MAO-Hemmer) • Kardiovaskuläre Erkrankungen innerhalb der letzten sechs Monate vor der ersten Visite wie Schlaganfall, dekompensierte Herzinsuffizienz nach NYHA Kategorie III oder IV; Myokardinfarkt; instabile Angina pectoris; arterieller koronarer Bypass oder Angioplastie • Nicht kontrollierter behandelter oder unbehandelter Bluthochdruck (≥ 180 mmHg systolisch/100 mmHg diastolisch) • Eingeschränkte Leberfunktion (ALAT) ≥ 2,5 x Obergrenze des Normbereichs (ULN) • Eingeschränkte Nierenfunktion mit einem Serum-Kreatininwert von ≥ 125 µmol/L für Männer und ≥ 110 µmol/L für Frauen oder übereinstimmend mit der lokalen Fachinformation für Metformin (für Frankreich und Irland: GFR unter 60 mL/Min.) • Wiederkehrende schwere Hypoglykämien (> 1 Ereignis während der letzten zwölf Monate) oder eine hypoglykämiebedingte Wahrnehmungsstörung, beurteilt durch den Prüfarzt, oder Krankenhausaufenthalt aufgrund diabetischer Ketoazidose während der letzten sechs Monate • Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die eine Behandlung erfordert • Schwangere oder stillende Frauen; Frauen, die versuchen schwanger zu werden oder nicht ausreichende Kontrazeptiva verwenden • Krebs oder Krebs-Vorerkrankungen (außer Basalzellen- oder squamöser Hautkrebs) • Alle klinisch signifikanten Erkrankungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(außer Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2), die nach der Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten • Mentale Unfähigkeit, psychische Erkrankungen, Unwillen oder Sprachbarrieren, die ein angemessenes Verstehen ausschließen (auch Personen, die nicht fähig sind, zu lesen und zu schreiben) • Bereits frühere Teilnahme an dieser Studie (Teilnahme war als Randomisierung definiert) • Bekannte oder vermutete Allergien gegen die Studienmedikation oder verwandte Substanzen • Einnahme eines sich in der Forschung befindenden anderen Medikaments innerhalb des Monats vor der ersten Visite • Blutspende oder Teilnahme an anderen Studien innerhalb des Monats vor der ersten Visite • Missbrauch von Alkohol, Betäubungsmitteln oder illegalen Drogen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	26-wöchige, randomisierte, offene, multizentrische, multinationale Treat-to-target-Studie, die an 106 Zentren in 8 Ländern durchgeführt wurde: • 11 Zentren in Kanada • 6 Zentren in Frankreich • 3 Zentren in Irland • 7 Zentren in Russland • 4 Zentren in Südafrika • 2 Zentren in der Ukraine • 18 Zentren im UK • 55 Zentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten beendeten zur zweiten Visite ihre laufende Behandlung (außer Metformin und DPP-IV Inhibitoren; in Ländern, in denen DPP-IV Inhibitoren nicht in Kombination mit Insulin zugelassen sind, wurden auch diese abgesetzt). Ab der zweiten Visite wurde entweder IDeg 200 E/mL 1x täglich + Met ± DPP-IV Inhibitor oder IGlar 1x täglich + Met ± DPP-IV Inhibitor verabreicht (IDeg wurde mit dem Abendessen verabreicht, IGlar nach Fachinformation täglich zur gleichen Zeit). Die Insulindosis startete mit 10 E IDeg bzw. IGlar. Die Insulindosis (IDeg oder IGlar) wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		angepasst an die Durchschnittswerte der NPG (vor dem Frühstück, gemessen an drei aneinander folgenden Tagen) entsprechend folgendem Algorithmus: • < 5,0 mmol/L (< 90 mg/dL) => keine Anpassung • < 7,0 mmol/L (< 126 mg/dL) => +2 E • < 8,0 mmol/L (< 144 mg/dL) => +4 E • < 9,0 mmol/L (< 162 mg/dL) => +6 E • ≥ 9,0 mmol/L (≥ 162 mg/dL) => +8 E • < 3,1 mmol/L (< 56 mg/dL) ohne offensichtliche Erklärung => -4 E (bei einer bisherigen Dosis > 45 E wird eine Reduktion um 10 % empfohlen) • < 3,9 mmol/L (< 70 mg/dL) ohne offensichtliche Erklärung => -2 E (bei einer bisherigen Dosis > 45 E wird eine Reduktion um 5 % empfohlen) Nach Behandlungsende folgte eine Woche Follow up-Phase mit NPH + Met + DPP-IV Inhibitoren
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Ziel:</u> Bestätigung der Wirksamkeit von IDeg 200 E/mL 1x täglich + Met + DPP-IV Inhibitor für die glykämische Kontrolle bezüglich der Änderung des HbA_{1c} nach 26-wöchiger Behandlung, indem die Behandlung mit IGlar täglich + Met + DPP-IV Inhibitor mit einer Nichtunterlegenheits-Grenze von 0,4 % und bei Bestätigung der Nichtunterlegenheit mit einem Überlegenheitsgrenze von 0 % verglichen werden. <u>Sekundäre Ziele:</u> Bestätigung der Überlegenheit von IDeg 200 E/mL täglich + Met + DPP-IV Inhibitor in 26 Wochen bezüglich folgender Faktoren: • Hypoglykämische Episoden • NPG (gemessen in einem zentralen Labor) • Variabilität der SMPG innerhalb des einzelnen Patienten, gemessen vor dem Frühstück • Anteil HbA_{1c} Responder (< 7,0%) ohne hypoglykämische Episoden Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit bezüglich: • 9-Punkte SMPG-Profil

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• SMPG Profil für die Dosiseinstellungen • Häufigkeit der Zielwerterreichung für HbA_{1c} • Unerwünschte Ereignisse • Hypoglykämien • Klinische und labormedizinische Untersuchungen • Insulin-Antikörper • Insulindosis • Körpergewicht • Patientenberichtete Endpunkte (PRO) Im Zuge der Zulassung von Insulin degludec wurden, entsprechend der Absprache mit der Zulassungsbehörde FDA, kardiovaskuläre Ereignisse (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, Schlaganfall, Akutes Koronarsyndrom) von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert. Dabei wurden die vor Adjudizierungsstart festgelegten Definitionen und Leitlinien berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Erhebungszeitpunkte der Endpunkte: **Table 9–4 Trial Flow Chart** Trial NN1250-3672 Type 2 | Screen | Rand | 0-26 weeks | FU Visit Number (V) | V1 | V2 | V3 | V4 | V6 | V8 | V10 | V12 | V14 | V16 | V18 | V22 | V26 | V28 | V29 Phone contact number (P)[1] (for details see separate flowchart) | P5 P7 P9 P11 P13 P15 P17 P19 P20 P21 P23 P24 P25 P27 Time of visit (weeks) | -1[2] | 0 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 20 | 24 | 26 | 27[7] Visit window (days) | | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | +5 **SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS** Informed consent | x In/Exclusion criteria | x | x Randomisation | | x Withdrawal criteria | | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x Demography | x Diagnosis of diabetes | x Concomitant/ medical history | x Concomitant medication | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x Height | x Body weight | x | x[3] | | | | | | | x[3] | | x[3] | | | x[3] | **EFFICACY** Fasting plasma glucose[4] | | x | | | | | | | x | | x | | | x | HbA_{1c} | x | x | | | | | | | x | | x | | | x | 1-point profile[5] | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x 9-point profile[6] | | x | | | | | | | x | | x | | | x | **SAFETY** Adverse events | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x Insulin antibodies[4] | | x | | | | | | | x | | | | | x | x Biochemistry | x | | | | | | | | | | | | | x | Haematology | x | | | | | | | | | | | | | x | Lipids[4] | | x | | | | | | | | | | | | x | Urinalysis | x | | | | | | | | | | | | | x | Pregnancy test[4] | x | | | | | | | | | | | | | x | Urine albumin/creatinine ratio | | x | | | | | | | | | | | | x | ECG – 12 lead | x[3] | | | | | | | | | | | | | x | Eye examination (fundoscopy/ fundusphotography) | x[3] | | | | | | | | | | | | | x[3] | Hypoglycaemic episodes | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x Hypoglycaemic questionnaire[10] | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x Physical examination | x | | | | | | | | | | | | | x | Vital signs | x | | | | | | | | | | | | | x | **OTHER ASSESSMENTS** PRO questionnaire[8] | | x | | | | | | | x | | | | | x | End of trial | | | | | | | | | | | | | | | x **TRIAL MATERIAL** IV/WRS session (IV/WRS call) | x | x | | | x | | x | | | | x | | | x | Drug accountability (IV/WRS) | | | | | x | | x | | | | x | | | x | x Dispensing visit | | x | | | x | | x | | | | x | | | x | Dispense direction for use/package leaflet | | x | | | x | | x | | | | x | | | x |

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Trial NN1250-3672 Type 2	Screen	Rand	0-26 weeks														FU
Visit Number (V)	V1	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V16	V18	V22	V26	V28	V29
Phone contact number (P)/ (For details see separate flowchart)				P5	P7	P9	P11	P13	P15	P17	P19 P20 P21	P23 P24 P25	P27		
Time of visit (weeks)	-1[2]	0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	20	24	26	27[4]
Visit window (days)		±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+5
First date on trial insulin			x												
Date and dose of trial insulin, on 3 days before visit			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Dose of OAD treatment on day prior to visit		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
New dose of trial insulin		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Last date and dose on trial insulin														x	
Insulin NPH date and dose[12]															x
REMINDERS															
Attend visit fasting		x							x		x			x	x
Notes made if change in OAD dose or treatment			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Make appointment for eye examination										x					
Handling/training of product/device[13]		x	x											x	
Instruction/handout of glucose meter[13]	x														
Hand-out/instruction/ collect diary	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sign off casebook															x

ECG = electrocardiogram; FU = follow-up; HbA_{1c} = glycosylated haemoglobin; OAD = oral antidiabetic drug; IV/WRS = interactive voice/web response system; PRO = patient reported outcome

[1] A phone contact was to be converted to a visit if for instance further titration attention was needed.

[2] Screening was to take place approximately 1 week prior to randomisation.

[3] Fasting visits: The subjects were to attend Visits 2, 14, 18, 28 and 29 fasting, having consumed only water since midnight for measurement of lipids (Visits 2 and 28), weight and fasting plasma glucose (Visits 2, 14, 18 and 28) and insulin antibodies (Visits 2, 14, 28 and 29). No diabetes medication was allowed since midnight before these visits. If the subjects attended the trial site in a non-fasting condition the visit was to be re-scheduled within the next 2 working days.

[4] Follow-up Visit was to take place at least 1 week after the actual date Visit 28 was performed.

[5] 1-point profiles self-measured plasma glucose (SMPG) was preferably to be taken on the 3 consecutive days just before Visits 2-29. Measurements, in both treatment arms, were to be taken before breakfast.

[6] 9-point profiles (SMPG) were to be started in the morning 2 days before Visits 2, 14, 18 and 28. Measurements were to be performed before and after (90 minutes after the start of the meal) breakfast, lunch, main evening meal, before bedtime, at 4 am and before breakfast on the following day. Please note that the 9-point profile (SMPG) included the before breakfast measurement on Day 3 of the 1-point profile (SMPG).

[7] Pregnancy test: At Visits 1 and 28 a blood pregnancy test was to be performed in women of child bearing potential. During the trial a urine pregnancy test was to be performed if a menstrual period was missed or pregnancy was suspected. If at phone contacts, subjects reported missed menstrual period, the subject was to attend the trial site for a urine pregnancy test.

[8] ECG and fundoscopy/funduphotography performed within 8 weeks before Visit 2 were acceptable if results were available at the visit.

[9] Fundoscopy/funduphotography performed within a period of 3 weeks before Visit 28 was acceptable if results were available at the visit.

[10] A hypoglycaemic episode questionnaire was to be used at all visits, but only if the subject reported to have experienced one or more hypoglycaemic events (symptomatic or asymptomatic) since last visit or phone contact.

[11] PRO questionnaires: A battery of several PRO questionnaires were to evaluate health related quality of life, treatment satisfaction and preferences. The PRO questionnaires were to be filled in by the subject at the visits, preferably before any other trial related procedures in a confidential manner.

[12] Insulin NPH therapy: first date and dose, and date and dose at Days 1, 3, and 5 after Visit 28 and on the day just before Visit 29.

[13] Instruction was to be done in the start of the trial and repeated if required, and at Visit 28.

Table 9–5 Flowchart of Phone Contacts

Phone contact number (P)[1]	P 5	P 7	P 9	P 11	P 13	P 15	P 17	P 19	P 20	P 21	P 23	P 24	P 25	P 27
Time of Phone contact (weeks)	3	5	7	9	11	13	15	17	18	19	21	22	23	25
Visit window (days)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS														
Withdrawal criteria	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Concomitant medication	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
EFFICACY														
1-point profile[2]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
SAFETY														
Adverse events	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Hypoglycaemic episodes	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
TRIAL MATERIAL														
Date and dose of trial insulin, on 3 days before phone contact	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Dose of OAD treatment on day prior to phone contact	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
New dose of trial insulin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

OAD = oral antidiabetic drug

[1] A phone contact could be converted to a visit if for instance further titration attention was needed.

[2] 1-point profiles (self-measured plasma glucose) were to be preferably taken on the 3 consecutive days just before phone contact 5-27. Measurements, in both treatment arms, were to be taken before breakfast.

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde anhand des primären Studienziels bestimmt, das die Wirksamkeit von IDeg + OAD bezüglich der glykämischen Kontrolle zeigen sollte. Dabei wurde die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen dieser Therapie mit dem Wert der Therapie IGlar + OAD verglichen, wobei eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % (absolute Prozentpunkte) zugrunde lag. Die Fallzahl wurde unter Annahme eines einseitigen t-Tests (Signifikanzniveau 2,5 %) und gleicher mittlerer Veränderung (des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen) in beiden Behandlungsarmen, bestimmt. Der primäre Endpunkt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sollte mit einer statistischen Power von 85 % erreicht werden. Für die Standardabweichung des HbA_{1c} wurde ein (konservativer) Wert von 1,3 gesetzt, der auf früheren Phase 3-Studien mit insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 basiert. Die Fallzahlplanung wurde mit SAS, Version 9.1.3, durchgeführt. Es ergab sich eine minimale Stichprobengröße von n = 382. Aufgrund der (ebenfalls aus früheren Studien) getroffenen Annahme, dass 15 % der Patienten vom PP-Analysis Set ausgeschlossen werden, und aufgrund der 1:1 Randomisierung ergab sich schließlich eine Mindestanzahl von 450 zu randomisierenden Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen: Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: • Wunsch des Patienten, die Studie zu beenden • Ausschluss von Patienten nach Ermessen des Prüfarztes auf Grund von Sicherheitsbedenken oder wegen Nichteinhaltung des Studienprotokolls • Irrtümliche Randomisierung (Nichterfüllung der Ein- und/oder Ausschlusskriterien) • Schwangerschaft oder Planung einer Schwangerschaft • Hypoglykämie während der Behandlungsperiode, die nach Ermessen des Prüfarztes ein Sicherheitsproblem darstellt • Abweichung vom Protokoll, welche Einfluss auf die Daten der Wirksamkeit oder Sicherheit hat (nach Ermessen des Prüfarztes) • Beginn oder signifikante Änderung einer systemischen Behandlung, die nach Ermessen des Prüfarztes den Glucose-Metabolismus beeinflussen könnte • Blutspende oder Teilnahme an anderen Studien im Verlauf dieser Studie • Mangelnde Wirksamkeit: Nach Woche 12: keine Verringerung des HbA1c-Wertes und ein SMPG > 13,3 mmol/L (> 240 mg/dL) vor dem Frühstück an drei aufeinander folgenden Tagen trotz entsprechender Dosisanpassungen. Der Patient sollte den Prüfarzt kontaktieren und so schnell wie mög-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		lich zu einer außerplanmäßigen Visite (innerhalb von zwei Wochen) kommen. Ein NPG sollte gemessen und durch das Zentrallabor analysiert werden. Falls dieser NPG 13,3 mmol/L (> 240 mg/dL) überschreitet und keine behandelbare interkurrente Ursache für die Hyperglykämie diagnostiziert wurde, musste der Patient ausgeschlossen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mit Hilfe von IV/WRS vorgenommen (1:1).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nicht stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	s.o.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht berichtet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die gesamte Studie wurde unverblindet durchgeführt. Im Zuge der Zulassung von Insulin degludec wurden, entsprechend der Absprache mit der Zulassungsbehörde FDA, kardiovaskuläre Ereignisse (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, Schlaganfall, Akutes Koronarsyndrom) von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert. Dabei wurden die vor Adjudizierungsstart festgelegten Definitionen und Leitlinien berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Vor dem Hintergrund einer vollständigen, den Anforderungen an die Dossiervorlage entsprechenden, Neuauswertung der Studienergebnisse, werden die ursprünglichen statistischen Methoden für die vorliegende Nutzenbewertung als nur bedingt relevant erachtet, da sich diese zum Teil auf für die Nutzenbewertung nicht relevante Endpunkte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beziehen. Daher wird an dieser Stelle auf die statistischen Methoden der für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten post-hoc Analysen im Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen. Die ursprünglichen, für den Studienbericht verwendeten statistischen Methoden werden nachfolgend beschrieben: <u>Primärer Endpunkt</u> Die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den festen Faktoren Behandlung, Antidiabetes-Therapie beim Screening, Geschlecht und Region sowie den Kovariaten Alter und Baseline-HbA_{1c} analysiert. Die Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen wurde direkt aus dem Modell geschätzt. Nichtunterlegenheit wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI unterhalb oder genau auf der Grenze von 0,4 Prozentpunkten lag. Äquivalent dazu steht die Aussage, dass der p-Wert des einseitigen t-Tests (mit der Nullhypothese H0: D > 0,4 Prozentpunkte vs. Alternativhypothese HA: D ≤ 0,4 Prozentpunkte; D steht für die HbA_{1c}-Differenz zwischen IDeg und IGlar) kleiner oder gleich 0,025 war. Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI (basierend auf dem FAS; unterstützend auf dem PP-Analysis Set) unterhalb von 0 Prozentpunkten lag. <u>(Konfirmatorische) sekundäre Endpunkte</u> - Anzahl bestätigter Hypoglykämien, die einer Behandlung benötigen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des relativen Risikos unterhalb von 1 lag. - Veränderung des NPG-Wertes nach 26 Wochen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI der Mittelwertdifferenz unterhalb von 0 lag. - Variabilität des SMPG-Wertes innerhalb eines Patienten nach 26 Wochen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI für das Verhältnis der Variationskoeffizienten (IDeg/IGlar) unterhalb von 1 lag. - HbA_{1c}-Zielerreichung < 7,0% am Ende der Studie ohne schwere oder minderschwere Hypoglykämie während

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der letzten 12 Wochen der Behandlung: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des OR oberhalb von 1 lag.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die vorliegende Nutzenbewertung siehe statistische Methoden im Abschnitt 4.2.5.2.3. In den ursprünglichen statistischen Methoden waren keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten weiteren Analysen vorgesehen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) IDeg: 230 Patienten IGlar: 230 Patienten b) IDeg: 228 Patienten IGlar: 228 Patienten c) Auswertung für das vorliegende Nutzen-dossier erfolgte basierend auf dem FAS: IDeg: 228 Patienten IGlar: 229 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt zur/nach der Randomisierung IDeg: 30 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n = 5) Fehlende Wirksamkeit (n = 0) Protokollverletzung (n = 5) Ausschlusskriterien (n = 3) Weitere Gründe (n = 17) IGlar: 29 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n = 4) Fehlende Wirksamkeit (n = 2) Protokollverletzung (n = 2) Ausschlusskriterien (n = 9) Weitere Gründe (n = 12)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde vom 1. Mär. bis 26. Nov.2010 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Die Studie endete regulär.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

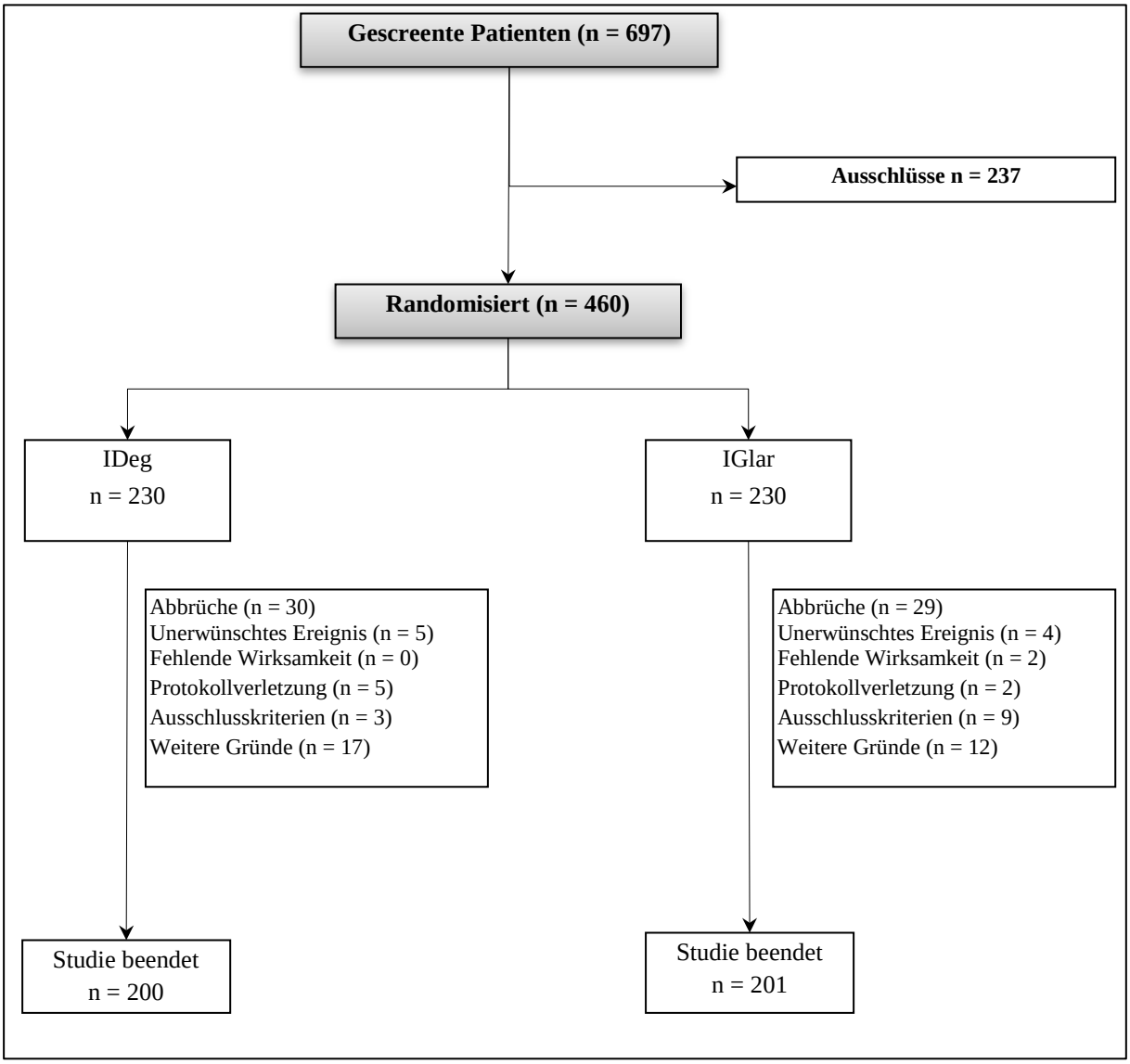


Abbildung 108: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3672

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 4-408 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3579

Studie: NN1250-3579

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
[75]	A
[88]	B
[55, 76]	C
[54-61]	D

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.
A-D

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, unter Verwendung einer computergenerierten Randomisierungsliste, erstellt.
A-D

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IV/WRS.
A-D

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IV/WRS durchgeführt.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [13].
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anzahl der Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert).
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels TRIM-D

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme betrugen zu allen Erhebungszeiten mindestens 70 %. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme betrugen zu allen Erhebungszeiten mindestens 70 %. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Schwere Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben.
Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben.
Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Allergische Reaktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Reaktionen an der Injektionsstelle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Lipodystrophie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Peripheres Ödem

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Neoplasien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Medikationsfehler

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Periphere Neuropathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Hyperglykämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Tabelle 4-409 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3643

Studie: NN1250-3643

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
[77]	A
[90]	B
[55, 78, 79]	C
[54, 55, 62-66]	D

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Patienten setzten ihre zu Beginn der Studie NN1250-3579 randomisierte Studienmedikation für weitere 52 Wochen fort. Das 3:1-Randomisierungsverhältnis aus der vorangegangenen Studie NN1250-3579 wurde in dieser Extensionsstudie beibehalten.
A-D

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde in der zugehörigen Hauptstudie adäquat, unter Verwendung einer computergenerierten Randomisierungsliste, erstellt. Für die Extensionsstudie erfolgte keine erneute Randomisierung.
A-D

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte in der zugehörigen Hauptstudie mittels eines IV/WRS. Für diese Extensionsstudie erfolgte keine separate Randomisierung.
A-D

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde in der zugehörigen Hauptstudie unter Verwendung eines IV/WRS durchgeführt. Das 3:1-Randomisierungsverhältnis aus der vorangegangenen Studie NN1250-3579 wurde in dieser Extensionsstudie beibehalten. Für die Extensionsstudie erfolgte keine separate Randomisierung.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [13].
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anzahl der Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert).
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme betrugen zu allen Erhebungszeiten mindestens 70 % (Ausnahme Woche 105). Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Schwere Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben.
Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben.
Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Allergische Reaktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Reaktionen an der Injektionsstelle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Lipodystrophie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Peripheres Ödem

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Neoplasien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Medikationsfehler

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Periphere Neuropathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Hyperglykämie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Tabelle 4-410 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3587

Studie: NN1250-3587

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
[80]	A
[92]	B
[81, 82]	C
[67-69]	D

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.
A-D

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, unter Verwendung einer computergenerierten Randomisierungsliste, erstellt.
A-D

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IV/WRS.
A-D

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IV/WRS durchgeführt.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [13].
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anzahl der Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert).
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels TRIM-D

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme betrugen zu allen Erhebungszeiten mindestens 70 %. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme betrugen zu allen Erhebungszeiten mindestens 70 %. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Schwere Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben.
Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben.
Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Allergische Reaktion

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Reaktionen an der Injektionsstelle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Lipodystrophie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Peripheres Ödem

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Neoplasien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Medikationsfehler

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Periphere Neuropathie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Hyperglykämie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Tabelle 4-411 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3672

Studie: NN1250-3672

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
[83]	A
[93]	B
[84, 85]	C
[70-74]	D

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.
A-D

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, unter Verwendung einer computergenerierten Randomisierungsliste, erstellt.
A-D

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IV/WRS.
A-D

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IV/WRS durchgeführt.
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [13].
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anzahl der Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CV EAC adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert).
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels TRIM-D

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme betrugen zu allen Erhebungszeiten mindestens 70 %. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme betrugen zu allen Erhebungszeiten mindestens 70 %. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Schwere Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben.
Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben.
Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist jedoch für diesen Endpunkt irrelevant, da diese Ereignisse nach klaren, a priori definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
A-D

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Allergische Reaktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Reaktionen an der Injektionsstelle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Lipodystrophie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Peripheres Ödem

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Neoplasien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Medikationsfehler

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Periphere Neuropathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Hyperglykämie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.
A-D

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

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

- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

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

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

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

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

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

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

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

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

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anhang 4-G.1: Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Allergische Reaktion

Acute generalised exanthematous pustulosis; Allergic oedema; Anaphylactic reaction; Anaphylactic shock; Anaphylactic transfusion reaction; Anaphylactoid reaction; Anaphylactoid shock; Angioedema; Circulatory collapse; Circumoral oedema; Conjunctival oedema; Corneal oedema; Cutaneous vasculitis; Dermatitis bullous; Dermatitis exfoliative; Dermatitis exfoliative generalised; Epidermal necrosis; Epiglottic oedema; Erythema multiforme; Exfoliative rash; Eye oedema; Eye swelling; Eyelid oedema; Face oedema; First use syndrome; Gingival oedema; Gingival swelling; Gleich's syndrome; Hereditary angioedema; Idiopathic urticaria; Kounis syndrome; Laryngeal oedema; Laryngotracheal oedema; Lip oedema; Lip swelling; Oculorespiratory syndrome; Oedema mouth; Oropharyngeal swelling; Palatal oedema; Periorbital oedema; Pharyngeal oedema; Scleral oedema; Shock; Skin necrosis; Small bowel angioedema; Stevens-Johnson syndrome; Swelling face; Swollen tongue; Tongue oedema; Toxic epidermal necrolysis; Toxic skin eruption; Tracheal oedema; Type I hypersensitivity; Urticaria; Urticaria cholinergic; Urticaria chronic; Urticaria popular

Anhang 4-G.2: Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Reaktionen an der Injektionsstelle

Administration site abscess; Administration site abscess sterile; Administration site anaesthesia; Administration site atrophy; Administration site bruise; Administration site calcification; Administration site cellulitis; Administration site coldness; Administration site cyst; Administration site dermatitis; Administration site discharge; Administration site discolouration; Administration site discomfort; Administration site dryness; Administration site dysaesthesia; Administration site eczema; Administration site erosion; Administration site erythema; Administration site exfoliation; Administration site extravasation; Administration site fibrosis; Administration site granuloma; Administration site haematoma; Administration site haemorrhage; Administration site hyperaesthesia; Administration site hypersensitivity; Administration site hypertrichosis; Administration site hypertrophy; Administration site hypoaesthesia; Administration site induration; Administration site infection; Administration site inflammation; Administration site injury; Administration site irritation; Administration site ischaemia; Administration site joint discomfort; Administration site joint effusion; Administration site joint erythema; Administration site joint infection; Administration site joint inflammation; Administration site joint movement impairment; Administration site joint pain; Administration site joint warmth; Administration site laceration; Administration site lymphadenopathy; Administration site macule; Administration site mass; Administration site movement impairment; Administration site necrosis; Administration site nerve damage; Administration site nodule; Administration site odour; Administration site oedema; Administration site pain; Administration site pallor; Administration site papule; Administration site paraesthesia; Administration site phlebitis; Administration site photosensitivity reaction; Administration site plaque; Administration site pruritus; Administration site pustule; Administration site rash; Administration site reaction; Administration site recall reaction; Administration site scab; Administration site scar; Administration site streaking; Administration site swelling; Administration site thrombosis; Administration site ulcer; Administration site urticaria; Administration site vasculitis; Administration site vesicles; Administration site warmth; Application site abscess; Application site abscess sterile; Application site acne; Application site alopecia; Application site anaesthesia; Application site atrophy; Application site bruise; Application site burn; Application site calcification; Application site cellulitis; Application site coldness; Application site cyst; Application site dermatitis; Application site discharge; Application site discolouration; Application site discomfort; Application site dryness; Application site dysaesthesia; Application site eczema; Application site erosion; Application site erythema; Application site exfoliation; Application site extravasation; Application site fibrosis; Application site fissure; Application site folliculitis; Application site granuloma; Application site haematoma; Application site haemorrhage; Application site hyperaesthesia; Application site hypersensitivity; Application site hypertrichosis; Application site hypertrophy; Application site hypoaesthesia; Application site induration; Application site infection; Application site inflammation; Application site injury; Application site irritation; Application site ischaemia; Application site joint discomfort; Application site joint effusion; Application site joint erythema; Application site joint infection; Application site joint inflammation; Application site joint movement impairment; Application site joint pain; Application site joint

swelling; Application site joint warmth; Application site laceration; Application site lymphadenopathy; Application site macule; Application site mass; Application site movement impairment; Application site necrosis; Application site nerve damage; Application site nodule; Application site odour; Application site oedema; Application site pain; Application site pallor; Application site papules; Application site paraesthesia; Application site perspiration; Application site phlebitis; Application site photosensitivity reaction; Application site plaque; Application site pruritus; Application site pustules; Application site rash; Application site reaction; Application site recall reaction; Application site scab; Application site scar; Application site streaking; Application site swelling; Application site telangiectasia; Application site thrombosis; Application site ulcer; Application site urticaria; Application site vasculitis; Application site vesicles; Application site warmth; Embolia cutis medicamentosa; Infusion site abscess; Infusion site abscess sterile; Infusion site anaesthesia; Infusion site atrophy; Infusion site bruising; Infusion site cellulitis; Infusion site coldness; Infusion site cyst; Infusion site dermatitis; Infusion site discharge; Infusion site discolouration; Infusion site discomfort; Infusion site dryness; Infusion site dysaesthesia; Infusion site eczema; Infusion site erosion; Infusion site erythema; Infusion site exfoliation; Infusion site extravasation; Infusion site fibrosis; Infusion site granuloma; Infusion site haematoma; Infusion site haemorrhage; Infusion site hyperaesthesia; Infusion site hypersensitivity; Infusion site hypertrichosis; Infusion site hypertrophy; Infusion site hypoaesthesia; Infusion site induration; Infusion site infection; Infusion site inflammation; Infusion site injury; Infusion site irritation; Infusion site ischaemia; Infusion site joint discomfort; Infusion site joint effusion; Infusion site joint erythema; Infusion site joint infection; Infusion site joint inflammation; Infusion site joint movement impairment; Infusion site joint pain; Infusion site joint swelling; Infusion site joint warmth; Infusion site laceration; Infusion site lymphadenopathy; Infusion site macule; Infusion site mass; Infusion site mobility decreased; Infusion site necrosis; Infusion site nerve damage; Infusion site nodule; Infusion site oedema; Infusion site pain; Infusion site pallor; Infusion site papule; Infusion site paraesthesia; Infusion site phlebitis; Infusion site photosensitivity reaction; Infusion site plaque; Infusion site pruritus; Infusion site pustule; Infusion site rash; Infusion site reaction; Infusion site recall reaction; Infusion site scab; Infusion site scar; Infusion site streaking; Infusion site swelling; Infusion site thrombosis; Infusion site ulcer; Infusion site urticaria; Infusion site vasculitis; Infusion site vesicles; Infusion site warmth; Injected limb mobility decreased; Injection site abscess; Injection site abscess sterile; Injection site anaesthesia; Injection site atrophy; Injection site bruising; Injection site calcification; Injection site cellulitis; Injection site coldness; Injection site cyst; Injection site dermatitis; Injection site discharge; Injection site discolouration; Injection site discomfort; Injection site dryness; Injection site dysaesthesia; Injection site eczema; Injection site erosion; Injection site erythema; Injection site exfoliation; Injection site extravasation; Injection site fibrosis; Injection site granuloma; Injection site haematoma; Injection site haemorrhage; Injection site hyperaesthesia; Injection site hypersensitivity; Injection site hypertrichosis; Injection site hypertrophy; Injection site hypoaesthesia; Injection site induration; Injection site infection; Injection site inflammation; Injection site injury; Injection site irritation; Injection site ischaemia; Injection site joint discomfort; Injection site joint effusion; Injection site joint erythema; Injection site joint infection; Injection site joint inflammation; Injection site joint movement impairment;

Injection site joint pain; Injection site joint swelling; Injection site joint warmth; Injection site laceration; Injection site lymphadenopathy; Injection site macule; Injection site mass; Injection site movement impairment; Injection site necrosis; Injection site nerve damage; Injection site nodule; Injection site oedema; Injection site pain; Injection site pallor; Injection site papule; Injection site paraesthesia; Injection site phlebitis; Injection site photosensitivity reaction; Injection site plaque; Injection site pruritus; Injection site pustule; Injection site rash; Injection site reaction; Injection site recall reaction; Injection site scab; Injection site scar; Injection site streaking; Injection site swelling; Injection site thrombosis; Injection site ulcer; Injection site urticaria; Injection site vasculitis; Injection site vesicles; Injection site warmth; Instillation site abscess; Instillation site anaesthesia; Instillation site atrophy; Instillation site bruise; Instillation site burn; Instillation site coldness; Instillation site complication; Instillation site discharge; Instillation site discolouration; Instillation site discomfort; Instillation site dryness; Instillation site erosion; Instillation site erythema; Instillation site exfoliation; Instillation site foreign body sensation; Instillation site haematoma; Instillation site haemorrhage; Instillation site hyperaesthesia; Instillation site hypersensitivity; Instillation site hypoaesthesia; Instillation site induration; Instillation site infection; Instillation site inflammation; Instillation site irritation; Instillation site lacrimation; Instillation site necrosis; Instillation site nodule; Instillation site odour; Instillation site oedema; Instillation site pain; Instillation site papules; Instillation site paraesthesia; Instillation site pruritus; Instillation site pustules; Instillation site rash; Instillation site reaction; Instillation site scab; Instillation site swelling; Instillation site thrombosis; Instillation site ulcer; Instillation site urticaria; Instillation site vesicles; Instillation site warmth; Malabsorption from administration site; Malabsorption from application site; Malabsorption from injection site; Oral administration complication; Puncture site abscess; Puncture site discharge; Puncture site erythema; Puncture site haemorrhage; Puncture site hernia; Puncture site hypoaesthesia; Puncture site induration; Puncture site infection; Puncture site oedema; Puncture site pain; Puncture site reaction; Puncture site swelling; Systemic leakage; Vessel puncture site anaesthesia; Vessel puncture site bruise; Vessel puncture site cellulitis; Vessel puncture site discharge; Vessel puncture site erythema; Vessel puncture site haematoma; Vessel puncture site haemorrhage; Vessel puncture site hypoaesthesia; Vessel puncture site induration; Vessel puncture site infection; Vessel puncture site inflammation; Vessel puncture site occlusion; Vessel puncture site pain; Vessel puncture site paraesthesia; Vessel puncture site phlebitis; Vessel puncture site pruritus; Vessel puncture site rash; Vessel puncture site reaction; Vessel puncture site swelling; Vessel puncture site thrombosis; Vessel puncture site vesicles

Anhang 4-G.3: Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Lipodystrophie

CANDLE syndrome; Congenital generalised lipodystrophy; Facial wasting; Lipoatrophy; Lipodystrophy acquired; Lipohypertrophy; Partial lipodystrophy; Progressive facial hemiatrophy; Sclerema

Anhang 4-G.4: Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Peripheres Ödem

Oedema peripheral

Anhang 4-G.5: Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Neoplasien

5q minus syndrome; ACTH-producing pituitary tumour; APUDoma; Abdominal neoplasm; Abdominal wall neoplasm; Abdominal wall neoplasm benign; Abdominal wall neoplasm malignant; Acanthoma; Acanthosis nigricans; Acinar cell carcinoma of pancreas; Acinic cell carcinoma of salivary gland; Acoustic neuroma; Acquired thalassaemia; Acral lentiginous melanoma; Acral lentiginous melanoma stage I; Acral lentiginous melanoma stage II; Acral lentiginous melanoma stage III; Acral lentiginous melanoma stage IV; Acrochordon; Acrokeratosis paraneoplastica; Actinic keratosis; Acute biphenotypic leukaemia; Acute leukaemia; Acute leukaemia in remission; Acute lymphocytic leukaemia; Acute lymphocytic leukaemia (in remission); Acute lymphocytic leukaemia recurrent; Acute lymphocytic leukaemia refractory; Acute megakaryocytic leukaemia; Acute megakaryocytic leukaemia (in remission); Acute monocytic leukaemia; Acute monocytic leukaemia (in remission); Acute myeloid leukaemia; Acute myeloid leukaemia (in remission); Acute myeloid leukaemia recurrent; Acute myelomonocytic leukaemia; Acute promyelocytic leukaemia; Acute undifferentiated leukaemia; Adenocarcinoma; Adenocarcinoma gastric; Adenocarcinoma of appendix; Adenocarcinoma of colon; Adenocarcinoma of salivary gland; Adenocarcinoma of the cervix; Adenocarcinoma pancreas; Adenoid cystic carcinoma; Adenoid cystic carcinoma of external auditory canal; Adenoid cystic carcinoma of salivary gland; Adenolipoma; Adenolymphoma; Adenoma benign; Adenomatous polyposis coli; Adenosquamous carcinoma of the cervix; Adenosquamous carcinoma of vagina; Adenosquamous cell carcinoma; Adenosquamous cell lung cancer; Adenosquamous cell lung cancer recurrent; Adenosquamous cell lung cancer stage 0; Adenosquamous cell lung cancer stage I; Adenosquamous cell lung cancer stage II; Adenosquamous cell lung cancer stage III; Adenosquamous cell lung cancer stage IV; Adrenal adenoma; Adrenal gland cancer; Adrenal gland cancer metastatic; Adrenal neoplasm; Adrenocortical carcinoma; Adult T-cell lymphoma/leukaemia; Adult T-cell lymphoma/leukaemia recurrent; Adult T-cell lymphoma/leukaemia refractory; Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage I; Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage II; Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage III; Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage IV; Aesthesioneuroblastoma; Alcoholisation procedure; Aleukaemic leukaemia; Alpha 1 foetoprotein abnormal; Alpha 1 foetoprotein increased; Alpha interferon therapy; Alveolar rhabdomyosarcoma; Alveolar soft part sarcoma; Alveolar soft part sarcoma metastatic; Alveolar soft part sarcoma recurrent; Ameloblastoma; Ampullary polyp; Amputation of penis; Amyloidoma; Anal cancer; Anal cancer metastatic; Anal cancer recurrent; Anal cancer stage 0; Anal cancer stage I; Anal cancer stage II; Anal cancer stage III; Anal cancer stage IV; Anal leukoplakia; Anal neoplasm; Anal polyp; Anal polypectomy; Anal squamous cell carcinoma; Anaplastic astrocytoma; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types recurrent; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types refractory; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage I; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage II; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage III; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage IV; Anaplastic large-cell lymphoma; Anaplastic lymphoma kinase gene and nucleophosmin gene fusion overexpression; Anaplastic meningioma; Anaplastic oligodendroglioma; Anaplastic thyroid cancer; Androgen therapy; Angiocentric glioma; Angiocentric lymphoma; Angiocentric lymphoma recurrent;

Angiocentric lymphoma refractory; Angiocentric lymphoma stage I; Angiocentric lymphoma stage II; Angiocentric lymphoma stage III; Angiocentric lymphoma stage IV; Angiofibroma; Angiogenesis biomarker increased; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma recurrent; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma refractory; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage I; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage II; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage III; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage IV; Angiolipoma; Angiomyofibroblastoma; Angiomyolipoma; Angiomyxoma; Angiosarcoma; Angiosarcoma metastatic; Angiosarcoma non-metastatic; Angiosarcoma recurrent; Anogenital dysplasia; Anogenital warts; Anti-NMDA antibody positive; Anti-VGCC antibody positive; Anti-androgen withdrawal syndrome; Antiandrogen therapy; Antioestrogen therapy; Apocrine breast carcinoma; Appendix adenoma; Appendix cancer; Arsenical keratosis; Aspiration bone marrow abnormal; Astrocytoma; Astrocytoma malignant; Astrocytoma, low grade; Atypical fibroxanthoma; Atypical teratoid/rhabdoid tumour of CNS; Aural cystadenoma; Autologous bone marrow transplantation therapy; Axillary lymphadenectomy; B precursor type acute leukaemia; B-cell lymphoma; B-cell lymphoma recurrent; B-cell lymphoma refractory; B-cell lymphoma stage I; B-cell lymphoma stage II; B-cell lymphoma stage III; B-cell lymphoma stage IV; B-cell prolymphocytic leukaemia; B-cell small lymphocytic lymphoma; B-cell small lymphocytic lymphoma recurrent; B-cell small lymphocytic lymphoma refractory; B-cell small lymphocytic lymphoma stage I; B-cell small lymphocytic lymphoma stage II; B-cell small lymphocytic lymphoma stage III; B-cell small lymphocytic lymphoma stage IV; B-cell type acute leukaemia; B-cell unclassifiable lymphoma high grade; B-cell unclassifiable lymphoma low grade; Barrett's oesophagus; Basal cell carcinoma; Basosquamous carcinoma; Basosquamous carcinoma of skin; Becker's naevus; Benign anorectal neoplasm; Benign biliary neoplasm; Benign bone neoplasm; Benign breast neoplasm; Benign cardiac neoplasm; Benign cartilage neoplasm; Benign duodenal neoplasm; Benign ear neoplasm; Benign endocrine neoplasm; Benign fallopian tube neoplasm; Benign female reproductive tract neoplasm; Benign gastric neoplasm; Benign gastrointestinal neoplasm; Benign genitourinary tract neoplasm; Benign hepatic neoplasm; Benign hepatobiliary neoplasm; Benign hydatidiform mole; Benign laryngeal neoplasm; Benign lung neoplasm; Benign lymph node neoplasm; Benign male reproductive tract neoplasm; Benign mediastinal neoplasm; Benign mesenteric neoplasm; Benign mesothelioma; Benign middle ear neoplasm; Benign muscle neoplasm; Benign neoplasm; Benign neoplasm of adrenal gland; Benign neoplasm of ampulla of Vater; Benign neoplasm of bladder; Benign neoplasm of cervix uteri; Benign neoplasm of choroid; Benign neoplasm of conjunctiva; Benign neoplasm of cornea; Benign neoplasm of epididymis; Benign neoplasm of eye; Benign neoplasm of eyelid; Benign neoplasm of islets of Langerhans; Benign neoplasm of lacrimal duct; Benign neoplasm of lacrimal gland; Benign neoplasm of optic nerve; Benign neoplasm of orbit; Benign neoplasm of pineal gland; Benign neoplasm of prostate; Benign neoplasm of retina; Benign neoplasm of scrotum; Benign neoplasm of seminal vesicle; Benign neoplasm of skin; Benign neoplasm of spinal cord; Benign neoplasm of testis; Benign neoplasm of thymus; Benign neoplasm of thyroid gland; Benign neoplasm of ureter; Benign neoplasm of urethra; Benign nipple neoplasm; Benign oesophageal neoplasm; Benign ovarian tumour; Benign pancreatic neoplasm; Benign penile neoplasm; Benign pericardium neoplasm; Benign peritoneal neoplasm; Benign pleural

mesothelioma; Benign pleural neoplasm; Benign renal neoplasm; Benign respiratory tract neoplasm; Benign salivary gland neoplasm; Benign small intestinal neoplasm; Benign soft tissue neoplasm; Benign spleen tumour; Benign tracheal neoplasm; Benign urinary tract neoplasm; Benign uterine neoplasm; Benign vaginal neoplasm; Benign vascular neoplasm; Benign vulval neoplasm; Beta interferon therapy; Bile duct adenocarcinoma; Bile duct adenosquamous carcinoma; Bile duct cancer; Bile duct cancer recurrent; Bile duct cancer stage 0; Bile duct cancer stage I; Bile duct cancer stage II; Bile duct cancer stage III; Bile duct cancer stage IV; Bile duct squamous cell carcinoma; Biliary adenoma; Biliary cancer metastatic; Biliary cyst; Biliary hamartoma; Biliary neoplasm; Biliary polyp; Biopsy abdominal wall abnormal; Biopsy adrenal gland abnormal; Biopsy anus abnormal; Biopsy artery abnormal; Biopsy bile duct abnormal; Biopsy bladder abnormal; Biopsy blood vessel abnormal; Biopsy bone abnormal; Biopsy bone marrow abnormal; Biopsy brain abnormal; Biopsy breast abnormal; Biopsy bronchus abnormal; Biopsy cartilage abnormal; Biopsy cervix abnormal; Biopsy chest wall abnormal; Biopsy chorionic villous abnormal; Biopsy colon abnormal; Biopsy conjunctiva abnormal; Biopsy cornea abnormal; Biopsy diaphragm abnormal; Biopsy ear abnormal; Biopsy endometrium abnormal; Biopsy epididymis abnormal; Biopsy eyelid abnormal; Biopsy fallopian tube abnormal; Biopsy foetal abnormal; Biopsy heart abnormal; Biopsy intestine abnormal; Biopsy kidney abnormal; Biopsy larynx abnormal; Biopsy ligament abnormal; Biopsy lip abnormal; Biopsy liver abnormal; Biopsy lung abnormal; Biopsy lymph gland abnormal; Biopsy mucosa abnormal; Biopsy muscle abnormal; Biopsy oesophagus abnormal; Biopsy ovary abnormal; Biopsy palate abnormal; Biopsy pancreas abnormal; Biopsy parathyroid gland abnormal; Biopsy penis abnormal; Biopsy pericardium abnormal; Biopsy peripheral nerve abnormal; Biopsy peritoneum abnormal; Biopsy pharynx abnormal; Biopsy pleura abnormal; Biopsy prostate abnormal; Biopsy rectum abnormal; Biopsy retina abnormal; Biopsy salivary gland abnormal; Biopsy sclera abnormal; Biopsy seminal vesicle abnormal; Biopsy site unspecified abnormal; Biopsy skin abnormal; Biopsy small intestine abnormal; Biopsy spinal cord abnormal; Biopsy spleen abnormal; Biopsy stomach abnormal; Biopsy tendon abnormal; Biopsy testes abnormal; Biopsy thymus gland abnormal; Biopsy thyroid gland abnormal; Biopsy tongue abnormal; Biopsy trachea abnormal; Biopsy urethra abnormal; Biopsy uterus abnormal; Biopsy vagina abnormal; Biopsy vocal cord abnormal; Biopsy vulva abnormal; Biotherapy; Biphasic mesothelioma; Bladder adenocarcinoma recurrent; Bladder adenocarcinoma stage 0; Bladder adenocarcinoma stage I; Bladder adenocarcinoma stage II; Bladder adenocarcinoma stage III; Bladder adenocarcinoma stage IV; Bladder adenocarcinoma stage unspecified; Bladder cancer; Bladder cancer recurrent; Bladder cancer stage 0, with cancer in situ; Bladder cancer stage 0, without cancer in situ; Bladder cancer stage I, with cancer in situ; Bladder cancer stage I, without cancer in situ; Bladder cancer stage II; Bladder cancer stage III; Bladder cancer stage IV; Bladder dysplasia; Bladder leukoplakia; Bladder neck resection; Bladder neoplasm; Bladder neoplasm surgery; Bladder papilloma; Bladder polypectomy; Bladder squamous cell carcinoma recurrent; Bladder squamous cell carcinoma stage 0; Bladder squamous cell carcinoma stage I; Bladder squamous cell carcinoma stage II; Bladder squamous cell carcinoma stage III; Bladder squamous cell carcinoma stage IV; Bladder squamous cell carcinoma stage unspecified; Bladder transitional cell carcinoma; Bladder transitional cell carcinoma metastatic; Bladder transitional cell carcinoma recurrent; Bladder

transitional cell carcinoma stage 0; Bladder transitional cell carcinoma stage I; Bladder transitional cell carcinoma stage II; Bladder transitional cell carcinoma stage III; Bladder transitional cell carcinoma stage IV; Blast cell count increased; Blast cell crisis; Blast cell proliferation; Blast cells present; Blast crisis in myelogenous leukaemia; Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia; Blepharal papilloma; Blood chromogranin A increased; Bone cancer; Bone cancer metastatic; Bone giant cell tumour; Bone giant cell tumour benign; Bone giant cell tumour malignant; Bone marrow infiltration; Bone marrow leukaemic cell infiltration; Bone marrow reticulin fibrosis; Bone marrow tumour cell infiltration; Bone neoplasm; Bone sarcoma; Bone scan abnormal; Borderline mucinous tumour of ovary; Borderline ovarian tumour; Borderline serous tumour of ovary; Bowen's disease; Bowenoid papulosis; Brachytherapy; Brachytherapy to eye; Brachytherapy to penis; Brachytherapy to tongue; Brachytherapy to tonsil; Brain cancer metastatic; Brain neoplasm; Brain neoplasm benign; Brain neoplasm malignant; Brain sarcoma; Brain scan abnormal; Brain stem glioma; Brain stem glioma benign; Brain teratoma; Brain tumour operation; Breast adenoma; Breast angiosarcoma; Breast angiosarcoma metastatic; Breast calcifications; Breast cancer; Breast cancer female; Breast cancer in situ; Breast cancer male; Breast cancer metastatic; Breast cancer recurrent; Breast cancer stage I; Breast cancer stage II; Breast cancer stage III; Breast cancer stage IV; Breast capsulotomy; Breast conserving surgery; Breast dysplasia; Breast fibroma; Breast neoplasm; Breast prosthesis implantation; Breast reconstruction; Breast sarcoma; Breast sarcoma metastatic; Breast sarcoma recurrent; Brenner tumour; Bronchial carcinoma; Bronchial neoplasm; Bronchial neoplasm benign; Bronchioloalveolar carcinoma; Buccal polyp; Burkitt's leukaemia; Burkitt's lymphoma; Burkitt's lymphoma recurrent; Burkitt's lymphoma refractory; Burkitt's lymphoma stage I; Burkitt's lymphoma stage II; Burkitt's lymphoma stage III; Burkitt's lymphoma stage IV; Buschke-Lowenstein's tumour; C-kit gene negative; CD20 antigen positive; CD25 antigen positive; CD30 expression; CNS germinoma; CSF lymphocyte count abnormal; CSF lymphocyte count increased; Calcifying fibrous pseudotumour; Cancer hormonal therapy; Cancer in remission; Cancer pain; Cancer surgery; Carbohydrate antigen 125 increased; Carbohydrate antigen 15-3 increased; Carbohydrate antigen 19-9 increased; Carbohydrate antigen 27.29 increased; Carbohydrate antigen 549 increased; Carcinoembryonic antigen decreased; Carcinoembryonic antigen increased; Carcinoid crisis; Carcinoid heart disease; Carcinoid syndrome; Carcinoid tumour; Carcinoid tumour of the appendix; Carcinoid tumour of the caecum; Carcinoid tumour of the duodenum; Carcinoid tumour of the gastrointestinal tract; Carcinoid tumour of the pancreas; Carcinoid tumour of the prostate; Carcinoid tumour of the small bowel; Carcinoid tumour of the stomach; Carcinoid tumour pulmonary; Carcinoma ex-pleomorphic adenoma; Carcinoma in situ; Carcinoma in situ of eye; Carcinoma in situ of penis; Carcinoma in situ of skin; Carcinoma in situ of trachea; Carcinomatous polyarthritis; Cardiac fibroma; Cardiac haemangioma benign; Cardiac myxoma; Cardiac neoplasm malignant; Cardiac neoplasm unspecified; Cardiac neurofibroma; Cardiac teratoma; Cardiac valve fibroelastoma; Carotid body tumour; Cartilage neoplasm; Castleman's disease; Cell marker increased; Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy; Cementoblastoma; Cementoplasty; Central nervous system leukaemia; Central nervous system lymphoma; Central nervous system melanoma; Central nervous system neoplasm; Central nervous system neuroblastoma; Cerebellar haemangioma; Cerebellar tumour; Cerebellopontine angle tumour; Cerebral haemangioma;

Cerebral hygroma; Cervical dysplasia; Cervix cancer metastatic; Cervix carcinoma; Cervix carcinoma recurrent; Cervix carcinoma stage 0; Cervix carcinoma stage I; Cervix carcinoma stage II; Cervix carcinoma stage III; Cervix carcinoma stage IV; Cervix neoplasm; Cervix warts; Chemodectoma; Chemotherapy; Chemotherapy cardiotoxicity attenuation; Chemotherapy cytokine prophylaxis; Chemotherapy extravasation management; Chemotherapy multiple agents systemic; Chemotherapy neurotoxicity attenuation; Chemotherapy sensitivity and resistance assay; Chemotherapy single agent systemic; Chemotherapy urothelial toxicity attenuation; Chest wall tumour; Chloroma; Chloroma (in remission); Cholangioadenoma; Cholangiocarcinoma; Cholangiosarcoma; Choledochal cyst; Cholesteatoma; Cholesterin granuloma of middle ear; Cholesterol granuloma; Chondroblastoma; Chondroma; Chondromatosis; Chondrosarcoma; Chondrosarcoma metastatic; Chondrosarcoma recurrent; Chordoma; Choriocarcinoma; Choroid melanoma; Choroid neoplasm; Choroid plexus carcinoma; Choroid plexus papilloma; Choroid tumour excision; Choroidal haemangioma; Chronic eosinophilic leukaemia; Chronic leukaemia; Chronic leukaemia in remission; Chronic lymphocytic leukaemia; Chronic lymphocytic leukaemia (in remission); Chronic lymphocytic leukaemia recurrent; Chronic lymphocytic leukaemia refractory; Chronic lymphocytic leukaemia stage 0; Chronic lymphocytic leukaemia stage 1; Chronic lymphocytic leukaemia stage 2; Chronic lymphocytic leukaemia stage 3; Chronic lymphocytic leukaemia stage 4; Chronic lymphocytic leukaemia transformation; Chronic myeloid leukaemia; Chronic myeloid leukaemia (in remission); Chronic myeloid leukaemia recurrent; Chronic myeloid leukaemia transformation; Chronic myelomonocytic leukaemia; Chronic myelomonocytic leukaemia (in remission); Clear cell carcinoma of cervix; Clear cell endometrial carcinoma; Clear cell renal cell carcinoma; Clear cell sarcoma of soft tissue; Clear cell sarcoma of the kidney; Clonal evolution; Colectomy; Colectomy total; Colon adenoma; Colon cancer; Colon cancer metastatic; Colon cancer recurrent; Colon cancer stage 0; Colon cancer stage I; Colon cancer stage II; Colon cancer stage III; Colon cancer stage IV; Colon dysplasia; Colon neoplasm; Colony stimulating factor therapy; Colorectal adenocarcinoma; Colorectal cancer; Colorectal cancer metastatic; Colorectal cancer recurrent; Colorectal cancer stage I; Colorectal cancer stage II; Colorectal cancer stage III; Colorectal cancer stage IV; Colorectal carcinoma stage 0; Composite lymphoma; Computerised tomogram breast abnormal; Congenital fibrosarcoma; Congenital malignant neoplasm; Congenital melanocytic naevus; Congenital retinoblastoma; Congenital teratoma; Conjunctival melanoma; Conjunctival neoplasm; Conjunctival primary acquired melanosis; Connective tissue neoplasm; Corneoconjunctival intraepithelial neoplasia; Cranial nerve neoplasm benign; Craniopharyngioma; Craniopharyngioma benign; Crohn's disease; Cronkhite-Canada syndrome; Cutaneous T-cell dyscrasia; Cyclotron therapy; Cystadenocarcinoma ovary; Cystoprostatectomy; Cytokeratin 18 increased; Dedifferentiated liposarcoma; Dermatofibrosarcoma protuberans; Dermatofibrosarcoma protuberans metastatic; Desmoid tumour; Desmoplastic melanoma; Desmoplastic mesothelioma; Desmoplastic small round cell tumour; Diaphragm neoplasm; Diffuse large B-cell lymphoma; Diffuse large B-cell lymphoma recurrent; Diffuse large B-cell lymphoma refractory; Diffuse large B-cell lymphoma stage I; Diffuse large B-cell lymphoma stage II; Diffuse large B-cell lymphoma stage III; Diffuse large B-cell lymphoma stage IV; Disseminated large cell lymphoma; Ductal adenocarcinoma of pancreas; Duodenal neoplasm; Duodenal polyp;

Duodenectomy; Dysplasia; Dysplastic naevus; Dysplastic naevus syndrome; Ear neoplasm; Ear neoplasm malignant; Eastern Cooperative Oncology Group performance status improved; Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened; Eccrine carcinoma; Ectopic ACTH syndrome; Ectopic aldosterone secretion; Ectopic antidiuretic hormone secretion; Ectopic calcitonin production; Ectopic chorionic gonadotrophin secretion; Ectopic growth hormone secretion; Ectopic hormone secretion; Ectopic parathyroid hormone production; Ectopic prolactin secretion; Ectopic renin secretion; Electron radiation therapy; Electron radiation therapy to bladder; Electron radiation therapy to blood; Electron radiation therapy to bone; Electron radiation therapy to brain; Electron radiation therapy to breast; Electron radiation therapy to colon; Electron radiation therapy to ear, nose, or throat; Electron radiation therapy to liver; Electron radiation therapy to lung; Electron radiation therapy to pancreas; Electron radiation therapy to prostate; Electron radiation therapy to skin; Electron radiation therapy to soft tissue; Electron radiation therapy to uterus; Elephantiasis nostras verrucosa; Embryonal rhabdomyosarcoma; Enchondromatosis; Endobronchial lipoma; Endocrine neoplasm; Endocrine neoplasm malignant; Endometrial adenocarcinoma; Endometrial adenoma; Endometrial cancer; Endometrial cancer metastatic; Endometrial cancer recurrent; Endometrial cancer stage 0; Endometrial cancer stage I; Endometrial cancer stage II; Endometrial cancer stage III; Endometrial cancer stage IV; Endometrial dysplasia; Endometrial hyperplasia; Endometrial neoplasm; Endometrial sarcoma; Endometrial sarcoma metastatic; Endometrial sarcoma recurrent; Endometrial stromal sarcoma; Endotheliomatosis; Enteropathy-associated T-cell lymphoma; Eosinophilic leukaemia; Ependymoma; Ependymoma benign; Ependymoma malignant; Epidermodysplasia verruciformis; Epididymal cancer; Epididymal neoplasm; Epiglottic carcinoma; Epiglottic cyst; Epiglottic mass; Epiglottidectomy; Epithelioid mesothelioma; Epithelioid sarcoma; Epithelioid sarcoma metastatic; Epithelioid sarcoma recurrent; Epithelioma adenoides cysticum; Epstein-Barr virus associated lymphoma; Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorder; Epulis; Erdheim-Chester disease; Erythraemic myelosis (in remission); Erythroleukaemia; Erythroplasia; Erythroplasia of lip; Erythroplasia of penis; Erythroplasia of vulva; Essential thrombocythaemia; Ewing's sarcoma; Ewing's sarcoma metastatic; Ewing's sarcoma recurrent; Ex vivo gene therapy; Exploratory operation; Extended radical mastectomy; Extra-osseous Ewing's sarcoma; Extra-osseous Ewing's sarcoma metastatic; Extra-osseous Ewing's sarcoma recurrent; Extradural neoplasm; Extragonadal primary embryonal carcinoma; Extragonadal primary germ cell tumour; Extragonadal primary germ cell tumour mixed; Extragonadal primary germ cell tumour mixed stage I; Extragonadal primary germ cell tumour mixed stage II; Extragonadal primary germ cell tumour mixed stage III; Extragonadal primary malignant teratoma; Extragonadal primary non-seminoma; Extragonadal primary non-seminoma stage I; Extragonadal primary non-seminoma stage II; Extragonadal primary non-seminoma stage III; Extragonadal primary non-seminoma stage IV; Extragonadal primary seminoma (pure); Extragonadal primary seminoma (pure) stage I; Extragonadal primary seminoma (pure) stage II; Extragonadal primary seminoma (pure) stage III; Extragonadal primary seminoma (pure) stage IV; Extramammary Paget's disease; Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type); Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) recurrent; Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) refractory; Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage I; Extranodal marginal zone

B-cell lymphoma (MALT type) stage II; Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage III; Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage IV; Extraocular retinoblastoma; Extraskeletal chondrosarcoma metastatic; Extraskeletal chondrosarcoma recurrent; Extraskeletal myxoid chondrosarcoma; Extraskeletal osteosarcoma; Extraskeletal osteosarcoma metastatic; Extraskeletal osteosarcoma recurrent; Eye haemangioma; Eye naevus; Eyelid haemangioma; Eyelid tumour; Fallopian tube cancer; Fallopian tube cancer metastatic; Fallopian tube cancer stage I; Fallopian tube cancer stage II; Fallopian tube cancer stage III; Fallopian tube cancer stage IV; Fallopian tube neoplasm; Familial medullary thyroid cancer; Female reproductive neoplasm; Female reproductive tract carcinoma in situ; Fibroadenoma of breast; Fibroma; Fibromatosis; Fibrosarcoma; Fibrosarcoma excision; Fibrosarcoma metastatic; Fibrous cortical defect; Fibrous histiocytoma; Fiducial marker placement; Fms-like tyrosine kinase 3 positive; Focal nodular hyperplasia; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma recurrent; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma refractory; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage I; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage II; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage III; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage IV; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III recurrent; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III refractory; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage I; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage II; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage III; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage IV; Follicular dendritic cell sarcoma; Follicular thyroid cancer; Free prostate-specific antigen increased; Free prostate-specific antigen positive; Fungating wound; Gallbladder adenocarcinoma; Gallbladder adenoma; Gallbladder adenosquamous carcinoma; Gallbladder cancer; Gallbladder cancer metastatic; Gallbladder cancer recurrent; Gallbladder cancer stage 0; Gallbladder cancer stage I; Gallbladder cancer stage II; Gallbladder cancer stage III; Gallbladder cancer stage IV; Gallbladder neoplasm; Gallbladder papilloma; Gallbladder polyp; Gallbladder squamous cell carcinoma; Gamma interferon therapy; Gamma radiation therapy; Gamma radiation therapy to bladder; Gamma radiation therapy to blood; Gamma radiation therapy to bone; Gamma radiation therapy to brain; Gamma radiation therapy to breast; Gamma radiation therapy to colon; Gamma radiation therapy to ear, nose, or throat; Gamma radiation therapy to liver; Gamma radiation therapy to lung; Gamma radiation therapy to pancreas; Gamma radiation therapy to pleura; Gamma radiation therapy to prostate; Gamma radiation therapy to skin; Gamma radiation therapy to soft tissue; Gamma radiation therapy to thyroid; Gamma radiation therapy to uterus; Gammopathy; Ganglioglioma; Ganglioneuroblastoma; Ganglioneuroma; Garcin syndrome; Gastrectomy; Gastric adenoma; Gastric cancer; Gastric cancer recurrent; Gastric cancer stage 0; Gastric cancer stage I; Gastric cancer stage II; Gastric cancer stage III; Gastric cancer stage IV; Gastric dysplasia; Gastric haemangioma; Gastric neoplasm; Gastric polypectomy; Gastric polyps; Gastric sarcoma; Gastric stent insertion; Gastrinoma; Gastrinoma malignant; Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour disease; Gastrointestinal cancer metastatic; Gastrointestinal carcinoma; Gastrointestinal carcinoma in situ; Gastrointestinal dysplasia; Gastrointestinal melanoma; Gastrointestinal neoplasm; Gastrointestinal stromal cancer; Gastrointestinal stromal tumour; Gastrointestinal submucosal

tumour; Gastrointestinal tract adenoma; Gastrooesophageal cancer; Genital cancer male; Genital cancer male in situ; Genital neoplasm malignant female; Genitourinary melanoma; Genitourinary tract neoplasm; Germ cell cancer; Germ cell cancer metastatic; Germ cell neoplasm; Gestational trophoblastic tumour; Giant cell epulis; Giant cell tumour of tendon sheath; Gingival cancer; Gingival cyst; Gingival polyp; Glioblastoma; Glioblastoma multiforme; Glioma; Gliomatosis cerebri; Glioneuronal tumour; Gliosarcoma; Glomus jugulare tumour; Glomus tumour; Glomus tympanicum tumour; Glossectomy; Glottis carcinoma; Glucagonoma; Granular cell tumour; Growth hormone-producing pituitary tumour; HER-2 positive breast cancer; HER-2 positive gastric cancer; Haemangioblastoma; Haemangioma; Haemangioma of bone; Haemangioma of breast; Haemangioma of liver; Haemangioma of skin; Haemangioma of spleen; Haemangiopericytoma; Haemangiopericytoma of meninges; Haematological malignancy; Haematopoietic neoplasm; Haemorrhagic hepatic cyst; Haemorrhagic tumour necrosis; Hair follicle tumour benign; Hairy cell leukaemia; Hairy cell leukaemia recurrent; Head and neck cancer; Head and neck cancer metastatic; Head and neck cancer stage I; Head and neck cancer stage II; Head and neck cancer stage III; Head and neck cancer stage IV; Heavy chain disease; Hemicorporectomy; Hemilaryngectomy; Hemipelvectomy; Hepatectomy; Hepatic adenoma; Hepatic angiosarcoma; Hepatic cancer; Hepatic cancer metastatic; Hepatic cancer recurrent; Hepatic cancer stage I; Hepatic cancer stage II; Hepatic cancer stage III; Hepatic cancer stage IV; Hepatic cyst; Hepatic cyst ruptured; Hepatic haemangioma rupture; Hepatic neoplasm; Hepatobiliary cancer; Hepatobiliary cancer in situ; Hepatobiliary neoplasm; Hepatoblastoma; Hepatoblastoma recurrent; Hepatocellular carcinoma; Hepatosplenic T-cell lymphoma; Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma; Hereditary papillary renal carcinoma; Hidradenocarcinoma; High frequency ablation; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma recurrent; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma refractory; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage I; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage II; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage III; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage IV; High intensity focused ultrasound; Histiocytic medullary reticulosis; Histiocytic necrotising lymphadenitis; Histiocytic sarcoma; Histiocytosis; Hodgkin's disease; Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I site unspecified; Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I subdiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I supradiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II site unspecified; Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II subdiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II supradiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte depletion type recurrent; Hodgkin's disease lymphocyte depletion type refractory; Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage III; Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage IV; Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage unspecified; Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage I site unspec; Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage I subdiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage I supradiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage II site unspec; Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage II subdiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage II supradiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte predominance type recurrent; Hodgkin's disease lymphocyte predominance type refractory; Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage III;

Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage IV; Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage unspecified; Hodgkin's disease mixed cellularity recurrent; Hodgkin's disease mixed cellularity refractory; Hodgkin's disease mixed cellularity stage I site unspecified; Hodgkin's disease mixed cellularity stage I subdiaphragmatic; Hodgkin's disease mixed cellularity stage I supradiaphragmatic; Hodgkin's disease mixed cellularity stage II subdiaphragmatic; Hodgkin's disease mixed cellularity stage II supradiaphragmatic; Hodgkin's disease mixed cellularity stage III; Hodgkin's disease mixed cellularity stage IV; Hodgkin's disease mixed cellularity stage unspecified; Hodgkin's disease nodular sclerosis; Hodgkin's disease nodular sclerosis recurrent; Hodgkin's disease nodular sclerosis refractory; Hodgkin's disease nodular sclerosis stage I; Hodgkin's disease nodular sclerosis stage II; Hodgkin's disease nodular sclerosis stage III; Hodgkin's disease nodular sclerosis stage IV; Hodgkin's disease recurrent; Hodgkin's disease refractory; Hodgkin's disease stage I; Hodgkin's disease stage II; Hodgkin's disease stage III; Hodgkin's disease stage IV; Hodgkin's disease unclassifiable; Hormone refractory breast cancer; Hormone suppression therapy; Hormone therapy; Hormone-dependent prostate cancer; Hormone-refractory prostate cancer; Hormone-secreting ovarian tumour; Huerthle cell carcinoma; Human chorionic gonadotropin increased; Human chorionic gonadotropin positive; Human epidermal growth factor receptor increased; Hygroma colli; Hypercalcaemia of malignancy; Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal; Hyperthermia therapy; Hypopharyngeal cancer; Hypopharyngeal cancer recurrent; Hypopharyngeal cancer stage 0; Hypopharyngeal cancer stage I; Hypopharyngeal cancer stage II; Hypopharyngeal cancer stage III; Hypopharyngeal cancer stage IV; Hypopharyngeal neoplasm; Hypopharyngeal neoplasm benign; Hypophysectomy; Hysterectomy; Hysterosalpingectomy; Hysterosalpingo-oophorectomy; Ileectomy; Ileocolectomy; Imaging procedure abnormal; Immune enhancement therapy; Immune reconstitution inflammatory syndrome; associated Kaposi's sarcoma; Immunoblastic lymphoma; Immunochemotherapy; Implantable pleural catheter insertion; In vivo gene therapy; Infantile haemangioma; Infected naevus; Infected neoplasm; Inferior vena cava syndrome; Inflammatory carcinoma of breast recurrent; Inflammatory carcinoma of breast stage III; Inflammatory carcinoma of breast stage IV; Inflammatory carcinoma of the breast; Inflammatory malignant fibrous histiocytoma; Inflammatory myofibroblastic tumour; Inflammatory pseudotumour; Insulinoma; Interleukin therapy; Intestinal T-cell lymphoma recurrent; Intestinal T-cell lymphoma refractory; Intestinal T-cell lymphoma stage I; Intestinal T-cell lymphoma stage II; Intestinal T-cell lymphoma stage III; Intestinal T-cell lymphoma stage IV; Intestinal adenocarcinoma; Intestinal polyp; Intestinal polypectomy; Intestinal resection; Intra-abdominal haemangioma; Intracranial germ cell tumour; Intracranial haemangioma; Intracranial meningioma malignant; Intracranial tumour haemorrhage; Intraductal papillary breast neoplasm; Intraductal papillary mucinous neoplasm; Intraductal papillary-mucinous carcinoma of pancreas; Intraductal papilloma of breast; Intraductal proliferative breast lesion; Intraocular melanoma; Intraosseous angioma; Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy; Intratumoural aneurysm; Intravascular lipoma; Intravascular papillary endothelial hyperplasia; Intravenous leiomyomatosis; Invasive breast carcinoma; Invasive ductal breast carcinoma; Invasive lobular breast carcinoma; Invasive papillary breast carcinoma; Iris melanoma; Iris neoplasm; Jejunectomy; Juvenile angiofibroma; Juvenile chronic myelomonocytic leukaemia; Juvenile melanoma benign; Kaposi's sarcoma; Kaposi's

sarcoma AIDS related; Kaposi's sarcoma classical type; Keratinising squamous cell carcinoma of nasopharynx; Keratoacanthoma; Kidney angiomyolipoma; Knuckle pads; Lacrimal duct neoplasm; Langerhans' cell histiocytosis; Large cell lung cancer; Large cell lung cancer metastatic; Large cell lung cancer recurrent; Large cell lung cancer stage 0; Large cell lung cancer stage I; Large cell lung cancer stage II; Large cell lung cancer stage III; Large cell lung cancer stage IV; Large granular lymphocytosis; Large intestinal polypectomy; Large intestine benign neoplasm; Large intestine fibroma; Large intestine polyp; Laryngeal cancer; Laryngeal cancer metastatic; Laryngeal cancer recurrent; Laryngeal cancer stage 0; Laryngeal cancer stage I; Laryngeal cancer stage II; Laryngeal cancer stage III; Laryngeal cancer stage IV; Laryngeal dysplasia; Laryngeal leukoplakia; Laryngeal neoplasm; Laryngeal papilloma; Laryngeal polypectomy; Laryngeal squamous cell carcinoma; Laryngopharyngectomy; Laser brain ablation; Leiomyoma; Leiomyosarcoma; Leiomyosarcoma metastatic; Leiomyosarcoma recurrent; Lentigo maligna; Lentigo maligna recurrent; Lentigo maligna stage I; Lentigo maligna stage II; Lentigo maligna stage III; Lentigo maligna stage IV; Leser-Trelat sign; Leukaemia; Leukaemia basophilic; Leukaemia cutis; Leukaemia granulocytic; Leukaemia in remission; Leukaemia monocytic; Leukaemia recurrent; Leukaemic cardiac infiltration; Leukaemic infiltration; Leukaemic infiltration extramedullary; Leukaemic infiltration gingiva; Leukaemic infiltration hepatic; Leukaemic infiltration ovary; Leukaemic infiltration pulmonary; Leukaemic infiltration renal; Leukaemic lymphoma; Leukaemic retinopathy; Leukoerythroblastosis; Leukoplakia; Leukoplakia oesophageal; Leukoplakia of penis; Leukoplakia oral; Leukostasis syndrome; Leydig cell tumour of the testis; Light chain disease; Linitis plastica; Lip and/or oral cavity cancer; Lip and/or oral cavity cancer recurrent; Lip and/or oral cavity cancer stage 0; Lip and/or oral cavity cancer stage I; Lip and/or oral cavity cancer stage II; Lip and/or oral cavity cancer stage III; Lip and/or oral cavity cancer stage IV; Lip neoplasm; Lip neoplasm benign; Lip neoplasm malignant stage unspecified; Lip squamous cell carcinoma; Lipoblastoma; Lipofibroma; Lipoma; Lipoma of breast; Liposarcoma; Liposarcoma metastatic; Liposarcoma recurrent; Liver ablation; Liver carcinoma ruptured; Liver scan abnormal; Lobular breast carcinoma in situ; Lung adenocarcinoma; Lung adenocarcinoma metastatic; Lung adenocarcinoma recurrent; Lung adenocarcinoma stage 0; Lung adenocarcinoma stage I; Lung adenocarcinoma stage II; Lung adenocarcinoma stage III; Lung adenocarcinoma stage IV; Lung cancer metastatic; Lung carcinoma cell type unspecified stage 0; Lung carcinoma cell type unspecified stage I; Lung carcinoma cell type unspecified stage II; Lung carcinoma cell type unspecified stage III; Lung carcinoma cell type unspecified stage IV; Lung infiltration malignant; Lung lobectomy; Lung neoplasm; Lung neoplasm malignant; Lung neoplasm surgery; Lung squamous cell carcinoma metastatic; Lung squamous cell carcinoma recurrent; Lung squamous cell carcinoma stage 0; Lung squamous cell carcinoma stage I; Lung squamous cell carcinoma stage II; Lung squamous cell carcinoma stage III; Lung squamous cell carcinoma stage IV; Lymph nodes scan abnormal; Lymphadenectomy; Lymphangioma; Lymphangiosarcoma; Lymphangiosis carcinomatosa; Lymphatic mapping; Lymphatic system neoplasm; Lymphocyte adoptive therapy; Lymphocyte morphology abnormal; Lymphocytic leukaemia; Lymphocytic lymphoma; Lymphohistiocytosis; Lymphoid leukaemia (in remission); Lymphoid tissue operation; Lymphoma; Lymphoma AIDS related; Lymphoma cutis; Lymphoma operation; Lymphoma transformation; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma;

Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma recurrent; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma refractory; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage I; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage II; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage III; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage IV; Lymphoproliferative disorder; Lymphoproliferative disorder in remission; Male reproductive tract neoplasm; Malignant anorectal neoplasm; Malignant ascites; Malignant blue naevus; Malignant bowel obstruction; Malignant connective tissue neoplasm; Malignant cranial nerve neoplasm; Malignant dysphagia; Malignant exophthalmos; Malignant fibrous histiocytoma; Malignant fibrous histiocytoma metastatic; Malignant fibrous histiocytoma of bone; Malignant fibrous histiocytoma recurrent; Malignant genitourinary tract neoplasm; Malignant giant cell fibrous histiocytoma; Malignant glioma; Malignant haemangiopericytoma; Malignant haemangiopericytoma metastatic; Malignant haemangiopericytoma recurrent; Malignant histiocytosis; Malignant hydatidiform mole; Malignant lymphoid neoplasm; Malignant lymphoma unclassifiable high grade; Malignant lymphoma unclassifiable low grade; Malignant mast cell neoplasm; Malignant mediastinal neoplasm; Malignant melanoma; Malignant melanoma in situ; Malignant melanoma of eyelid; Malignant melanoma of sites other than skin; Malignant melanoma stage I; Malignant melanoma stage II; Malignant melanoma stage III; Malignant melanoma stage IV; Malignant meningioma metastatic; Malignant mesenchymoma; Malignant mesenchymoma metastatic; Malignant mesenchymoma recurrent; Malignant mesenteric neoplasm; Malignant middle ear neoplasm; Malignant muscle neoplasm; Malignant neoplasm of ampulla of Vater; Malignant neoplasm of auricular cartilage; Malignant neoplasm of choroid; Malignant neoplasm of conjunctiva; Malignant neoplasm of cornea; Malignant neoplasm of eye; Malignant neoplasm of eyelid; Malignant neoplasm of islets of Langerhans; Malignant neoplasm of lacrimal duct; Malignant neoplasm of lacrimal gland; Malignant neoplasm of orbit; Malignant neoplasm of paraurethral glands; Malignant neoplasm of placenta; Malignant neoplasm of pleura; Malignant neoplasm of pleura metastatic; Malignant neoplasm of renal pelvis; Malignant neoplasm of retina; Malignant neoplasm of seminal vesicle; Malignant neoplasm of spermatic cord; Malignant neoplasm of spinal cord; Malignant neoplasm of thorax; Malignant neoplasm of thymus; Malignant neoplasm of unknown primary site; Malignant neoplasm of uterine adnexa; Malignant neoplasm papilla of Vater; Malignant neoplasm progression; Malignant nervous system neoplasm; Malignant nipple neoplasm; Malignant nipple neoplasm female; Malignant nipple neoplasm male; Malignant oligodendroglioma; Malignant ovarian cyst; Malignant palate neoplasm; Malignant pericardial neoplasm; Malignant peritoneal neoplasm; Malignant pituitary tumour; Malignant pleural effusion; Malignant respiratory tract neoplasm; Malignant splenic neoplasm; Malignant sweat gland neoplasm; Malignant transformation; Malignant urinary tract neoplasm; Mantle cell lymphoma; Mantle cell lymphoma recurrent; Mantle cell lymphoma refractory; Mantle cell lymphoma stage I; Mantle cell lymphoma stage II; Mantle cell lymphoma stage III; Mantle cell lymphoma stage IV; Marginal zone lymphoma; Marginal zone lymphoma recurrent; Marginal zone lymphoma refractory; Marginal zone lymphoma stage I; Marginal zone lymphoma stage II; Marginal zone lymphoma stage III; Marginal zone lymphoma stage IV; Marjolin's ulcer; Marrow hyperplasia; Mastectomy; Mastocytic leukaemia; Mastocytoma; Mastoidectomy; Mature B-cell type acute leukaemia; Maxillofacial sinus neoplasm; Mediastinal biopsy abnormal;

Mediastinum neoplasm; Medullary carcinoma of breast; Medullary thyroid cancer; Medulloblastoma; Medulloblastoma recurrent; Megaloblasts increased; Meigs' syndrome; Melanocytic naevus; Melanoma recurrent; Melanoplakia oral; Meningeal neoplasm; Meningioma; Meningioma benign; Meningioma malignant; Mesenteric neoplasm; Mesothelioma; Mesothelioma malignant; Mesothelioma malignant recurrent; Metaplastic breast carcinoma; Metastases to Eustachian tube; Metastases to abdominal cavity; Metastases to abdominal wall; Metastases to adrenals; Metastases to biliary tract; Metastases to bladder; Metastases to bone; Metastases to bone marrow; Metastases to breast; Metastases to central nervous system; Metastases to chest wall; Metastases to diaphragm; Metastases to eye; Metastases to fallopian tube; Metastases to gallbladder; Metastases to gastrointestinal tract; Metastases to heart; Metastases to kidney; Metastases to large intestine; Metastases to larynx; Metastases to liver; Metastases to lung; Metastases to lymph nodes; Metastases to meninges; Metastases to mouth; Metastases to muscle; Metastases to nasal sinuses; Metastases to neck; Metastases to nervous system; Metastases to oesophagus; Metastases to ovary; Metastases to pancreas; Metastases to pelvis; Metastases to penis; Metastases to perineum; Metastases to peripheral nervous system; Metastases to peripheral vascular system; Metastases to peritoneum; Metastases to pharynx; Metastases to pituitary gland; Metastases to placenta; Metastases to pleura; Metastases to prostate; Metastases to rectum; Metastases to reproductive organ; Metastases to retroperitoneum; Metastases to salivary gland; Metastases to skin; Metastases to small intestine; Metastases to soft tissue; Metastases to spine; Metastases to spleen; Metastases to stomach; Metastases to testicle; Metastases to the mediastinum; Metastases to the respiratory system; Metastases to thorax; Metastases to thyroid; Metastases to tonsils; Metastases to trachea; Metastases to urinary tract; Metastases to uterus; Metastases to vagina; Metastasis; Metastatic bronchial carcinoma; Metastatic carcinoid tumour; Metastatic carcinoma of the bladder; Metastatic choriocarcinoma; Metastatic gastric cancer; Metastatic glioma; Metastatic glucagonoma; Metastatic lymphoma; Metastatic malignant melanoma; Metastatic neoplasm; Metastatic nervous system neoplasm; Metastatic ocular melanoma; Metastatic pulmonary embolism; Metastatic renal cell carcinoma; Metastatic salivary gland cancer; Metastatic squamous cell carcinoma; Metastatic uterine cancer; Micrographic skin surgery; Mismatch repair cancer syndrome; Mixed adenoneuroendocrine carcinoma; Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma; Mixed-type liposarcoma; Modified radical mastectomy; Monoclonal gammopathy; Monocytic leukaemia in remission; Mouth cyst; Mucinous adenocarcinoma of appendix; Mucinous breast carcinoma; Mucinous cystadenocarcinoma of pancreas; Mucinous cystadenocarcinoma ovary; Mucinous endometrial carcinoma; Mucoepidermoid carcinoma; Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland; Mueller's mixed tumour; Multicentric reticulohistiocytosis; Multinucleate cell angiohistiocytoma; Multiple gated acquisition scan abnormal; Muscle neoplasm; Musculoskeletal cancer; Myasthenic syndrome; Mycosis fungoides; Mycosis fungoides recurrent; Mycosis fungoides refractory; Mycosis fungoides stage I; Mycosis fungoides stage II; Mycosis fungoides stage III; Mycosis fungoides stage IV; Myectomy; Myeloblastoma; Myelodysplastic syndrome; Myelodysplastic syndrome transformation; Myelodysplastic syndrome unclassifiable; Myelofibrosis; Myeloid leukaemia; Myeloid leukaemia in remission; Myeloid metaplasia; Myelolipoma; Myeloma cast nephropathy; Myeloproliferative neoplasm; Myolipoma; Myxofibrosarcoma; Myxoid liposarcoma; Naevus haemorrhage;

Naevus lipomatosus cutaneous superficialis; Nasal cavity cancer; Nasal neoplasm; Nasal neoplasm benign; Nasal sinus cancer; Nasopharyngeal cancer; Nasopharyngeal cancer recurrent; Nasopharyngeal cancer stage 0; Nasopharyngeal cancer stage I; Nasopharyngeal cancer stage II; Nasopharyngeal cancer stage III; Nasopharyngeal cancer stage IV; Nasopharyngeal neoplasm benign; Natural killer-cell leukaemia; Natural killer-cell lymphoblastic lymphoma; Necrolytic migratory erythema; Needle biopsy site unspecified abnormal; Neoadjuvant therapy; Neobladder surgery; Neonatal leukaemia; Neonatal neuroblastoma; Neoplasm; Neoplasm malignant; Neoplasm of appendix; Neoplasm of cornea unspecified malignancy; Neoplasm of orbit; Neoplasm of thymus; Neoplasm progression; Neoplasm prostate; Neoplasm recurrence; Neoplasm skin; Neoplasm swelling; Nephrectomy; Nephroblastoma; Nephroureterectomy; Nervous system neoplasm; Nervous system neoplasm benign; Nervous system neoplasm surgery; Neurilemmoma benign; Neuroblastoma; Neuroblastoma recurrent; Neuroectodermal neoplasm; Neuroendocrine breast tumour; Neuroendocrine carcinoma; Neuroendocrine carcinoma metastatic; Neuroendocrine carcinoma of the skin; Neuroendocrine tumour; Neuroendoscopy; Neurofibroma; Neurofibrosarcoma; Neurofibrosarcoma metastatic; Neurofibrosarcoma recurrent; Neuroma; Neuromyotonia; Neurotensinoma; Nipple neoplasm; Nipple resection; Nodal marginal zone B-cell lymphoma; Nodal marginal zone B-cell lymphoma recurrent; Nodal marginal zone B-cell lymphoma refractory; Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage I; Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage II; Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage III; Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage IV; Nodular fasciitis; Nodular melanoma; Non-Hodgkin's lymphoma; Non-Hodgkin's lymphoma metastatic; Non-Hodgkin's lymphoma recurrent; Non-Hodgkin's lymphoma refractory; Non-Hodgkin's lymphoma stage I; Non-Hodgkin's lymphoma stage II; Non-Hodgkin's lymphoma stage III; Non-Hodgkin's lymphoma stage IV; Non-Hodgkin's lymphoma transformed recurrent; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive recurrent; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive refractory; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage I; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage II; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage III; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage IV; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage I; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage II; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage III; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage IV; Non-renal cell carcinoma of kidney; Non-secretory adenoma of pituitary; Non-small cell lung cancer; Non-small cell lung cancer metastatic; Non-small cell lung cancer recurrent; Non-small cell lung cancer stage 0; Non-small cell lung cancer stage I; Non-small cell lung cancer stage II; Non-small cell lung cancer stage III; Non-small cell lung cancer stage IIIA; Non-small cell lung cancer stage IIIB; Non-small cell lung cancer stage IV; Nongerminomatous germ cell tumour of the CNS; Nonkeratinising carcinoma of nasopharynx; Ocular cancer metastatic; Ocular haemangiopericytoma; Ocular lymphoma; Ocular neoplasm; Oesophageal adenocarcinoma; Oesophageal adenocarcinoma metastatic; Oesophageal adenocarcinoma recurrent; Oesophageal adenocarcinoma stage 0; Oesophageal adenocarcinoma stage I; Oesophageal adenocarcinoma stage II; Oesophageal adenocarcinoma stage III; Oesophageal

adenocarcinoma stage IV; Oesophageal cancer metastatic; Oesophageal carcinoma; Oesophageal carcinoma recurrent; Oesophageal carcinoma stage 0; Oesophageal dysplasia; Oesophageal neoplasm; Oesophageal papilloma; Oesophageal polyp; Oesophageal squamous cell carcinoma; Oesophageal squamous cell carcinoma metastatic; Oesophageal squamous cell carcinoma recurrent; Oesophageal squamous cell carcinoma stage 0; Oesophageal squamous cell carcinoma stage I; Oesophageal squamous cell carcinoma stage II; Oesophageal squamous cell carcinoma stage III; Oesophageal squamous cell carcinoma stage IV; Oesophagectomy; Oesophagogastrectomy; Oestrogen receptor assay positive; Oestrogen receptor positive breast cancer; Oligoastrocytoma; Oligodendroglioma; Oligodendroglioma benign; Omentectomy; Oncocytoma; Oncogenic osteomalacia; Oncologic complication; Oophorectomy; Oophorectomy bilateral; Optic glioma; Optic nerve neoplasm; Oral cavity cancer metastatic; Oral cavity neoplasm surgery; Oral fibroma; Oral haemangioma; Oral hairy leukoplakia; Oral neoplasm; Oral neoplasm benign; Oral papilloma; Oral polypectomy; Orchidectomy; Oropharyngeal cancer; Oropharyngeal cancer recurrent; Oropharyngeal cancer stage 0; Oropharyngeal cancer stage I; Oropharyngeal cancer stage II; Oropharyngeal cancer stage III; Oropharyngeal cancer stage IV; Oropharyngeal lymphoepithelioma; Oropharyngeal neoplasm; Oropharyngeal neoplasm benign; Oropharyngeal squamous cell carcinoma; Ostectomy; Osteochondroma; Osteofibroma; Osteoma; Osteoma cutis; Osteosarcoma; Osteosarcoma metastatic; Osteosarcoma recurrent; Otic cancer metastatic; Ovarian Sertoli-Leydig cell tumour; Ovarian adenoma; Ovarian cancer; Ovarian cancer metastatic; Ovarian cancer recurrent; Ovarian cancer stage I; Ovarian cancer stage II; Ovarian cancer stage III; Ovarian cancer stage IV; Ovarian clear cell carcinoma; Ovarian dysgerminoma stage I; Ovarian dysgerminoma stage II; Ovarian dysgerminoma stage III; Ovarian dysgerminoma stage IV; Ovarian dysgerminoma stage unspecified; Ovarian embryonal carcinoma; Ovarian endometrioid carcinoma; Ovarian epithelial cancer; Ovarian epithelial cancer metastatic; Ovarian epithelial cancer recurrent; Ovarian epithelial cancer stage I; Ovarian epithelial cancer stage II; Ovarian epithelial cancer stage III; Ovarian epithelial cancer stage IV; Ovarian fibroma; Ovarian germ cell cancer; Ovarian germ cell cancer stage I; Ovarian germ cell cancer stage II; Ovarian germ cell cancer stage III; Ovarian germ cell cancer stage IV; Ovarian germ cell choriocarcinoma; Ovarian germ cell choriocarcinoma stage I; Ovarian germ cell choriocarcinoma stage II; Ovarian germ cell choriocarcinoma stage III; Ovarian germ cell choriocarcinoma stage IV; Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage I; Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage II; Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage III; Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage IV; Ovarian germ cell endodermal sinus tumour; Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage I; Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage II; Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage III; Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage IV; Ovarian germ cell polyembryoma; Ovarian germ cell polyembryoma stage I; Ovarian germ cell polyembryoma stage II; Ovarian germ cell polyembryoma stage III; Ovarian germ cell polyembryoma stage IV; Ovarian germ cell teratoma; Ovarian germ cell teratoma benign; Ovarian germ cell teratoma stage I; Ovarian germ cell teratoma stage II; Ovarian germ cell teratoma stage III; Ovarian germ cell teratoma stage IV; Ovarian germ cell tumour; Ovarian germ cell tumour mixed; Ovarian granulosa cell tumour; Ovarian granulosa-theca cell tumour; Ovarian low malignant potential tumour; Ovarian neoplasm; Ovarian stromal cancer; Ovarian stromal hyperplasia; Ovarian theca cell

tumour; PML/RAR alpha expression; POEMS syndrome; Paget's disease of nipple; Paget's disease of penis; Paget's disease of the vulva; Palliative care; Pancoast's tumour; Pancreastatin abnormal; Pancreastatin increased; Pancreatectomy; Pancreatic carcinoma; Pancreatic carcinoma metastatic; Pancreatic carcinoma recurrent; Pancreatic carcinoma stage 0; Pancreatic carcinoma stage I; Pancreatic carcinoma stage II; Pancreatic carcinoma stage III; Pancreatic carcinoma stage IV; Pancreatic neoplasm; Pancreatic neuroendocrine tumour; Pancreatic neuroendocrine tumour metastatic; Pancreatic sarcoma; Pancreaticoduodenectomy; Pancreaticosplenectomy; Pancreatoblastoma; Papillary cystadenoma lymphomatosum; Papillary serous endometrial carcinoma; Papillary thyroid cancer; Papillary tumour of renal pelvis; Papilloma; Papilloma conjunctival; Paraganglion neoplasm; Paraganglion neoplasm benign; Paraganglion neoplasm malignant; Paranasal biopsy abnormal; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm recurrent; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage 0; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage I; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage II; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage III; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage IV; Paranasal sinus benign neoplasm; Paranasal sinus neoplasm; Paraneoplastic arthritis; Paraneoplastic dermatomyositis; Paraneoplastic encephalomyelitis; Paraneoplastic glomerulonephritis; Paraneoplastic nephrotic syndrome; Paraneoplastic neurological syndrome; Paraneoplastic pemphigus; Paraneoplastic pleural effusion; Paraneoplastic rash; Paraneoplastic syndrome; Paraproteinaemia; Parapsoriasis; Parathyroid scan abnormal; Parathyroid tumour; Parathyroid tumour benign; Parathyroid tumour malignant; Parathyroidectomy; Parotidectomy; Pearly penile papules; Pelvic neoplasm; Penile cancer; Penile dysplasia; Penile neoplasm; Penile operation; Penile squamous cell carcinoma; Penile wart; Penile warts excision; Penis carcinoma metastatic; Penis carcinoma recurrent; Penis carcinoma stage I; Penis carcinoma stage II; Penis carcinoma stage III; Penis carcinoma stage IV; Pepsinogen test positive; Percutaneous ethanol injection therapy; Pericardial effusion malignant; Pericardial mesothelioma malignant; Pericardial mesothelioma malignant recurrent; Pericardial neoplasm; Pericarditis malignant; Peripheral T-cell lymphoma unspecified; Peripheral T-cell lymphoma unspecified recurrent; Peripheral T-cell lymphoma unspecified refractory; Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage I; Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage II; Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage III; Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage IV; Peripheral nerve sheath tumour malignant; Peripheral nervous system neoplasm; Peripheral neuroepithelioma of bone; Peripheral neuroepithelioma of bone metastatic; Peripheral neuroepithelioma of bone recurrent; Peripheral neuroepithelioma of soft tissue; Peripheral primitive neuroectodermal bone tumour; Peripheral primitive neuroectodermal tumour of soft tissue; Peritoneal carcinoma metastatic; Peritoneal fluid protein increased; Peritoneal gliomatosis; Peritoneal mesothelioma malignant; Peritoneal mesothelioma malignant recurrent; Peritoneal neoplasm; Peritoneal sarcoma; Peritonectomy; Peritumoural oedema; Phaeochromocytoma; Phaeochromocytoma crisis; Phaeochromocytoma excision; Phaeochromocytoma malignant; Pharyngeal cancer; Pharyngeal cancer metastatic; Pharyngeal cancer recurrent; Pharyngeal cancer stage 0; Pharyngeal cancer stage I; Pharyngeal cancer stage II; Pharyngeal cancer stage III; Pharyngeal cancer stage IV; Pharyngeal cyst; Pharyngeal leukoplakia; Pharyngeal mass; Pharyngeal neoplasm; Pharyngeal neoplasm benign; Pharyngectomy; Philadelphia

chromosome positive; Photodynamic diagnostic procedure; Photon radiation therapy; Photon radiation therapy to bladder; Photon radiation therapy to blood; Photon radiation therapy to bone; Photon radiation therapy to brain; Photon radiation therapy to breast; Photon radiation therapy to colon; Photon radiation therapy to ear, nose, or throat; Photon radiation therapy to liver; Photon radiation therapy to lung; Photon radiation therapy to pancreas; Photon radiation therapy to pleura; Photon radiation therapy to prostate; Photon radiation therapy to skin; Photon radiation therapy to soft tissue; Photon radiation therapy to thyroid; Photon radiation therapy to uterus; Phyllodes tumour; Pilomatrix carcinoma; Pineal germinoma; Pineal neoplasm; Pineal parenchymal neoplasm malignant; Pinealoblastoma; Pinealoma; Pineocytoma; Pituitary cancer metastatic; Pituitary gland radiotherapy; Pituitary neoplasm malignant recurrent; Pituitary tumour; Pituitary tumour benign; Pituitary tumour recurrent; Placental chorioangioma; Placental neoplasm; Plasma cell leukaemia; Plasma cell leukaemia in remission; Plasma cell myeloma; Plasma cell myeloma in remission; Plasma cell myeloma recurrent; Plasmablastic lymphoma; Plasmacytoma; Pleomorphic adenoma; Pleomorphic liposarcoma; Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma; Pleural mesothelioma; Pleural mesothelioma malignant; Pleural mesothelioma malignant recurrent; Pleural neoplasm; Pleural sarcoma; Pleurectomy; Pneumonectomy; Polycythaemia vera; Polyneuropathy in malignant disease; Poorly differentiated thyroid carcinoma; Porocarcinoma; Portal vein embolisation; Post transplant lymphoproliferative disorder; Postcricoid cancer; Posterior fossa syndrome; Postmastectomy lymphoedema syndrome; Precancerous mucosal lesion; Precancerous skin lesion; Precursor B-lymphoblastic lymphoma; Precursor B-lymphoblastic lymphoma recurrent; Precursor B-lymphoblastic lymphoma refractory; Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage I; Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage II; Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage III; Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage IV; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia recurrent; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia refractory; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage I; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage II; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage III; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage IV; Primary cardiac lymphoma; Primary effusion lymphoma; Primary mediastinal large B-cell lymphoma; Primary mediastinal large B-cell lymphoma recurrent; Primary mediastinal large B-cell lymphoma refractory; Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage I; Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage II; Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage III; Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage IV; Primary myelofibrosis; Primitive neuroectodermal tumour; Primitive neuroectodermal tumour metastatic; Proctectomy; Proctocolectomy; Progesterone receptor assay positive; Prolactin-producing pituitary tumour; Prolactinoma; Prolymphocytic leukaemia; Prophylactic chemotherapy; Prostate ablation; Prostate cancer; Prostate cancer metastatic; Prostate cancer recurrent; Prostate cancer stage 0; Prostate cancer stage I; Prostate cancer stage II; Prostate cancer stage III; Prostate cancer stage IV; Prostate cryoablation; Prostate interstitial hyperthermia therapy; Prostatectomy; Prostatic adenoma; Prostatic dysplasia; Prostatic specific antigen abnormal; Prostatic specific antigen increased; Pseudoachalasia; Pseudomyxoma peritonei; Pseudosarcoma; Pulmonary resection; Pylorectomy; Pyoderma gangrenosum; Pyogenic granuloma; Queyrat erythroplasia; Radiation therapy to ear, nose, or throat; Radical cystectomy; Radical hysterectomy; Radical

mastectomy; Radical neck dissection; Radical prostatectomy; Radioactive iodine therapy; Radioembolisation; Radiofrequency ablation of oesophagus; Radioisotope scan abnormal; Radiosensitisation therapy; Radiotherapy; Radiotherapy to abdomen; Radiotherapy to adrenal gland; Radiotherapy to blood; Radiotherapy to bone; Radiotherapy to brain; Radiotherapy to breast; Radiotherapy to colon; Radiotherapy to ear; Radiotherapy to eye; Radiotherapy to gallbladder; Radiotherapy to gastrointestinal tract; Radiotherapy to head and neck; Radiotherapy to joint; Radiotherapy to kidney; Radiotherapy to liver; Radiotherapy to lung; Radiotherapy to lymph nodes; Radiotherapy to mediastinum; Radiotherapy to nose; Radiotherapy to oesophagus; Radiotherapy to oral cavity; Radiotherapy to ovary; Radiotherapy to pancreas; Radiotherapy to pleura; Radiotherapy to prostate; Radiotherapy to rectum; Radiotherapy to skin; Radiotherapy to soft tissue; Radiotherapy to spleen; Radiotherapy to stomach; Radiotherapy to throat; Radiotherapy to thymus; Radiotherapy to thyroid; Radiotherapy to urinary bladder; Radiotherapy to uterus; Radiotherapy to vagina; Rectal adenocarcinoma; Rectal adenoma; Rectal cancer; Rectal cancer metastatic; Rectal cancer recurrent; Rectal cancer stage 0; Rectal cancer stage I; Rectal cancer stage II; Rectal cancer stage III; Rectal cancer stage IV; Rectal neoplasm; Rectal polyp; Rectal polypectomy; Rectosigmoid cancer; Rectosigmoid cancer metastatic; Rectosigmoid cancer recurrent; Rectosigmoid cancer stage 0; Rectosigmoid cancer stage I; Rectosigmoid cancer stage II; Rectosigmoid cancer stage III; Rectosigmoid cancer stage IV; Recurrent cancer; Refractory anaemia with an excess of blasts; Refractory anaemia with ringed sideroblasts; Refractory cancer; Refractory cytopenia with multilineage dysplasia; Refractory cytopenia with unilineage dysplasia; Regional chemotherapy; Renal adenoma; Renal cancer; Renal cancer metastatic; Renal cancer recurrent; Renal cancer stage I; Renal cancer stage II; Renal cancer stage III; Renal cancer stage IV; Renal cell carcinoma; Renal cell carcinoma recurrent; Renal cell carcinoma stage I; Renal cell carcinoma stage II; Renal cell carcinoma stage III; Renal cell carcinoma stage IV; Renal haemangioma; Renal neoplasm; Renal oncocytoma; Renal scan abnormal; Renal tumour excision; Respiratory papilloma; Respiratory tract carcinoma in situ; Respiratory tract neoplasm; Retinal melanocytoma; Retinal melanoma; Retinal neoplasm; Retinal tumour excision; Retinoblastoma; Retro-orbital neoplasm; Retro-pubic prostatectomy; Retroperitoneal cancer; Retroperitoneal neoplasm; Retroperitoneal neoplasm metastatic; Rhabdoid tumour; Rhabdoid tumour of the kidney; Rhabdomyoma; Rhabdomyosarcoma; Rhabdomyosarcoma recurrent; Richter's syndrome; Rosai-Dorfman syndrome; Round cell liposarcoma; Salivary bypass tube insertion; Salivary gland adenoma; Salivary gland cancer; Salivary gland cancer recurrent; Salivary gland cancer stage 0; Salivary gland cancer stage I; Salivary gland cancer stage II; Salivary gland cancer stage III; Salivary gland cancer stage IV; Salivary gland induration; Salivary gland neoplasm; Salivary gland resection; Salivary gland scan abnormal; Salpingectomy; Salpingo-oophorectomy; Salpingo-oophorectomy bilateral; Salpingo-oophorectomy unilateral; Sarcoma; Sarcoma excision; Sarcoma metastatic; Sarcoma of skin; Sarcoma uterus; Sarcomatoid mesothelioma; Sarcomatosis; Scan abdomen abnormal; Scan abnormal; Scan adrenal gland abnormal; Scan bone marrow abnormal; Scan gallium abnormal; Scan myocardial perfusion abnormal; Scan with contrast abnormal; Schwannoma; Scrotal cancer; Sebaceous adenoma; Sebaceous carcinoma; Sebaceous naevus; Seborrhoeic keratosis; Second primary malignancy; Secondary cerebellar degeneration; Secretory adenoma of pituitary; Seminoma; Serous

cystadenocarcinoma of pancreas; Serous cystadenocarcinoma ovary; Sertoli cell testicular tumour; Sezary cells increased; Sigmoidectomy; Signet-ring cell carcinoma; Silicon granuloma; Simple mastectomy; Sinonasal papilloma; Sinus cancer metastatic; Skin angiosarcoma; Skin cancer; Skin cancer metastatic; Skin cryotherapy; Skin neoplasm bleeding; Skin neoplasm excision; Skin papilloma; Skin squamous cell carcinoma metastatic; Small cell carcinoma; Small cell carcinoma of the cervix; Small cell lung cancer; Small cell lung cancer extensive stage; Small cell lung cancer limited stage; Small cell lung cancer metastatic; Small cell lung cancer recurrent; Small intestinal polypectomy; Small intestinal resection; Small intestine adenocarcinoma; Small intestine carcinoma; Small intestine carcinoma metastatic; Small intestine carcinoma recurrent; Small intestine carcinoma stage 0; Small intestine carcinoma stage I; Small intestine carcinoma stage II; Small intestine carcinoma stage III; Small intestine carcinoma stage IV; Small intestine leiomyosarcoma; Smooth muscle cell neoplasm; Soft tissue neoplasm; Soft tissue sarcoma; Solid pseudopapillary tumour of the pancreas; Solitary epithelioid histiocytoma; Somatostatin receptor scan abnormal; Somatostatinoma; Spermatocytic seminoma; Spinal cord neoplasm; Spinal meningioma benign; Spinal meningioma malignant; Spindle cell sarcoma; Spitzoid melanoma; Spleen scan abnormal; Splenectomy; Splenic marginal zone lymphoma; Splenic marginal zone lymphoma recurrent; Splenic marginal zone lymphoma refractory; Splenic marginal zone lymphoma stage I; Splenic marginal zone lymphoma stage II; Splenic marginal zone lymphoma stage III; Splenic marginal zone lymphoma stage IV; Splenic neoplasm malignancy unspecified; Squamous cell carcinoma; Squamous cell carcinoma of head and neck; Squamous cell carcinoma of lung; Squamous cell carcinoma of pharynx; Squamous cell carcinoma of skin; Squamous cell carcinoma of the cervix; Squamous cell carcinoma of the hypopharynx; Squamous cell carcinoma of the oral cavity; Squamous cell carcinoma of the tongue; Squamous cell carcinoma of the vagina; Squamous cell carcinoma of the vulva; Squamous endometrial carcinoma; Stauffer's syndrome; Stem cell transplant; Stewart-Treves syndrome; Stomach scan abnormal; Superficial spreading melanoma stage I; Superficial spreading melanoma stage II; Superficial spreading melanoma stage III; Superficial spreading melanoma stage IV; Superficial spreading melanoma stage unspecified; Superior vena cava occlusion; Superior vena cava syndrome; Suprapubic prostatectomy; Sweat gland tumour; Synovial sarcoma; Synovial sarcoma metastatic; Synovial sarcoma recurrent; T-cell chronic lymphocytic leukaemia; T-cell lymphoma; T-cell lymphoma recurrent; T-cell lymphoma refractory; T-cell lymphoma stage I; T-cell lymphoma stage II; T-cell lymphoma stage III; T-cell lymphoma stage IV; T-cell prolymphocytic leukaemia; T-cell type acute leukaemia; T-cell unclassifiable lymphoma high grade; T-cell unclassifiable lymphoma low grade; TEMPI syndrome; Targeted cancer therapy; Tendon neoplasm; Teratoma; Teratoma benign; Testicle adenoma; Testicular cancer metastatic; Testicular choriocarcinoma; Testicular choriocarcinoma recurrent; Testicular choriocarcinoma stage I; Testicular choriocarcinoma stage II; Testicular choriocarcinoma stage III; Testicular embryonal carcinoma; Testicular embryonal carcinoma stage I; Testicular embryonal carcinoma stage II; Testicular embryonal carcinoma stage III; Testicular germ cell cancer; Testicular germ cell cancer metastatic; Testicular germ cell tumour; Testicular germ cell tumour mixed; Testicular germ cell tumour mixed stage I; Testicular germ cell tumour mixed stage II; Testicular germ cell tumour mixed stage III; Testicular leiomyosarcoma; Testicular malignant teratoma; Testicular malignant

teratoma stage I; Testicular malignant teratoma stage II; Testicular malignant teratoma stage III; Testicular neoplasm; Testicular papilloma; Testicular scan abnormal; Testicular seminoma (pure); Testicular seminoma (pure) stage I; Testicular seminoma (pure) stage II; Testicular seminoma (pure) stage III; Testicular teratoma benign; Testicular yolk sac tumour; Testicular yolk sac tumour stage I; Testicular yolk sac tumour stage II; Testicular yolk sac tumour stage III; Testis cancer; Testis cancer recurrent; Throat cancer; Thymic cancer metastatic; Thymoma; Thymoma malignant; Thymoma malignant recurrent; Thyroid B-cell lymphoma; Thyroid C-cell hyperplasia; Thyroid adenoma; Thyroid cancer; Thyroid cancer metastatic; Thyroid cancer recurrent; Thyroid cancer stage 0; Thyroid cancer stage I; Thyroid cancer stage II; Thyroid cancer stage III; Thyroid cancer stage IV; Thyroid electron radiation therapy; Thyroid gland scan abnormal; Thyroid neoplasm; Thyroid stimulating hormone-producing pituitary tumour; Thyroidectomy; Tissue polypeptide antigen increased; Tongue cancer metastatic; Tongue cancer recurrent; Tongue carcinoma stage 0; Tongue carcinoma stage I; Tongue carcinoma stage II; Tongue carcinoma stage III; Tongue carcinoma stage IV; Tongue cyst; Tongue dysplasia; Tongue neoplasm; Tongue neoplasm benign; Tongue neoplasm malignant stage unspecified; Tongue polyp; Tonsil cancer; Tonsil cancer metastatic; Tonsillar cyst; Tonsillar neoplasm; Tonsillar neoplasm benign; Total adrenalectomy; Tracheal cancer; Tracheal neoplasm; Tracheal papilloma; Transcatheter arterial chemoembolisation; Transcranial electrical motor evoked potential monitoring abnormal; Transitional cell cancer of renal pelvis and ureter metastatic; Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter; Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter localised; Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter recurrent; Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter regional; Transitional cell carcinoma; Transitional cell carcinoma metastatic; Transitional cell carcinoma recurrent; Transitional cell carcinoma urethra; Transurethral bladder resection; Transurethral prostatectomy; Triple negative breast cancer; Trousseau's syndrome; Tubular breast carcinoma; Tumour associated fever; Tumour budding; Tumour cell mobilisation; Tumour compression; Tumour embolism; Tumour excision; Tumour exudation; Tumour fistulisation; Tumour flare; Tumour haemorrhage; Tumour invasion; Tumour lysis syndrome; Tumour marker abnormal; Tumour marker decreased; Tumour marker increased; Tumour necrosis; Tumour obstruction; Tumour of ampulla of Vater; Tumour pain; Tumour perforation; Tumour pruritus; Tumour pseudoprogression; Tumour rupture; Tumour thrombosis; Tumour treating fields therapy; Tumour ulceration; Tumour vaccine therapy; Ulcerated haemangioma; Ultrasound scan abnormal; Ultrasound scan vagina abnormal; Undifferentiated carcinoma of colon; Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma; Undifferentiated sarcoma; Ureteral neoplasm; Ureteric cancer; Ureteric cancer local; Ureteric cancer metastatic; Ureteric cancer recurrent; Ureteric cancer regional; Ureteric papilloma; Urethral adenoma; Urethral cancer; Urethral cancer metastatic; Urethral cancer recurrent; Urethral melanoma metastatic; Urethral neoplasm; Urethral papilloma; Urethrectomy; Urinary bladder adenoma; Urinary bladder sarcoma; Urinary cystectomy; Urinary tract carcinoma in situ; Urinary tract neoplasm; Uterine cancer; Uterine carcinoma in situ; Uterine leiomyoma; Uterine leiomyosarcoma; Uterine myoma expulsion; Uterine neoplasm; Uterine tumour excision; Uvulectomy; Vaginal adenocarcinoma; Vaginal cancer; Vaginal cancer metastatic; Vaginal cancer recurrent; Vaginal cancer stage 0; Vaginal cancer stage I; Vaginal cancer stage II; Vaginal cancer stage

III; Vaginal cancer stage IVA; Vaginal cancer stage IVB; Vaginal dysplasia; Vaginal neoplasm; Vaginectomy; Vascular neoplasm; Vipoma; Viral acanthoma; Vocal cord leukoplakia; Vocal cord neoplasm; Vocal cordectomy; Vulval cancer; Vulval cancer metastatic; Vulval cancer recurrent; Vulval cancer stage 0; Vulval cancer stage I; Vulval cancer stage II; Vulval cancer stage III; Vulval cancer stage IV; Vulval neoplasm; Vulval operation; Vulval warts removal; Vulvar adenocarcinoma; Vulvar dysplasia; Vulvectomy; Vulvovaginal adenosis; Vulvovaginal warts; Waldenstrom's macroglobulinaemia; Waldenstrom's macroglobulinaemia recurrent; Waldenstrom's macroglobulinaemia refractory; Waldenstrom's macroglobulinaemia stage I; Waldenstrom's macroglobulinaemia stage II; Waldenstrom's macroglobulinaemia stage III; Waldenstrom's macroglobulinaemia stage IV; Warty dyskeratoma; White sponge naevus; X-ray therapy to bladder; X-ray therapy to blood; X-ray therapy to bone; X-ray therapy to brain; X-ray therapy to breast; X-ray therapy to colon; X-ray therapy to ear, nose, or throat; X-ray therapy to joint; X-ray therapy to liver; X-ray therapy to lung; X-ray therapy to pancreas; X-ray therapy to pleura; X-ray therapy to prostate; X-ray therapy to skin; X-ray therapy to soft tissue; X-ray therapy to thyroid; X-ray therapy to uterus; X-ray treatment; Xanthogranuloma; Yolk sac tumour site unspecified

Anhang 4-G.6: Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Medikationsfehler

Accidental device ingestion; Accidental device ingestion by a child; Accidental exposure to product; Accidental exposure to product by child; Accidental exposure to product packaging; Accidental exposure to product packaging by child; Accidental overdose; Accidental poisoning; Accidental underdose; Accidental use of placebo; Booster dose missed; Circumstance or information capable of leading to device use error; Circumstance or information capable of leading to medication error; Contraindicated device used; Contraindicated drug administered; Device monitoring procedure not performed; Device use error; Dietary supplement prescribing error; Documented hypersensitivity to administered product; Dose calculation error; Drug administered at inappropriate site; Drug administered in wrong device; Drug administered to patient of inappropriate age; Drug administration error; Drug dispensed to wrong patient; Drug dispensing error; Drug dose omission; Drug dose titration not performed; Drug monitoring procedure incorrectly performed; Drug monitoring procedure not performed; Drug prescribing error; Drug titration error; Expired device used; Expired product administered; Exposure via direct contact; Extra dose administered; Failure of child resistant mechanism for pharmaceutical product; Inadequate aseptic technique in use of product; Inappropriate schedule of drug administration; Incomplete course of vaccination; Incorrect dosage administered; Incorrect dose administered; Incorrect dose administered by device; Incorrect drug administration duration; Incorrect drug administration rate; Incorrect drug dosage form administered; Incorrect product formulation administered; Incorrect product storage; Incorrect route of drug administration; Intercepted drug administration error; Intercepted drug dispensing error; Intercepted drug prescribing error; Intercepted medication error; Intercepted product selection error; Intercepted wrong patient selected; Labelled drug-disease interaction medication error; Labelled drug-drug interaction medication error; Labelled drug-food interaction medication error; Lack of administration site rotation; Lack of application site rotation; Lack of infusion site rotation; Lack of injection site rotation; Lack of vaccination site rotation; Medical device monitoring error; Medication error; Medication monitoring error; Multiple use of single-use product; Paravenous drug administration; Poor quality drug administered; Product barcode issue; Product dosage form confusion; Product label confusion; Product name confusion; Product packaging confusion; Product preparation error; Product selection error; Therapeutic drug monitoring analysis incorrectly performed; Therapeutic drug monitoring analysis not performed; Transcription medication error; Vaccination error; Wrong device dispensed; Wrong device used; Wrong drug administered; Wrong patient received medication; Wrong technique in product usage process

Anhang 4-G.7: Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Diabetische Retinopathie

Amaurosis; Cystoid macular oedema; Diabetic blindness; Diabetic eye disease; Diabetic glaucoma; Diabetic retinal oedema; Diabetic retinopathy; Diabetic uveitis; Exudative retinopathy; Macular ischaemia; Macular oedema; Macular opacity; Macular pseudohole; Maculopathy; Night blindness; Papilloedema; Papillophlebitis; Retinal deposits; Retinal detachment; Retinal exudates; Retinal haemorrhage; Retinal ischaemia; Retinal neovascularisation; Retinal oedema; Retinal pallor; Retinal vascular occlusion; Retinopathy; Retinopathy proliferative; Sudden visual loss; Visual acuity reduced; Visual acuity reduced transiently; Vitreal cells; Vitreous detachment; Vitreous haemorrhage; Vitreous opacities

Anhang 4-G.8: Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Periphere Neuropathie

Acute painful neuropathy of rapid glycaemic control; Acute polyneuropathy; Amyotrophy; Anti-ganglioside antibody positive; Areflexia; Autoimmune neuropathy; Autonomic failure syndrome; Autonomic neuropathy; Axonal neuropathy; Biopsy peripheral nerve abnormal; Burning feet syndrome; Burning sensation; Decreased nasolabial fold; Decreased vibratory sense; Demyelinating polyneuropathy; Dysaesthesia; Electromyogram abnormal; Formication; Gait disturbance; Genital hypoaesthesia; Guillain-Barre syndrome; Hereditary motor and sensory neuropathy; Hypoaesthesia; Hyporeflexia; Hypotonia; Ischaemic neuropathy; Loss of proprioception; Miller Fisher syndrome; Mononeuritis; Mononeuropathy; Mononeuropathy multiplex; Motor dysfunction; Multifocal motor neuropathy; Muscle atrophy; Muscular weakness; Myelopathy; Nerve conduction studies abnormal; Nerve degeneration; Neuralgia; Neuritis; Neuromuscular pain; Neuromuscular toxicity; Neuromyopathy; Neuronal neuropathy; Neuropathic muscular atrophy; Neuropathy peripheral; Neuropathy vitamin B6 deficiency; Neurotoxicity; Notalgia paraesthetica; Paraesthesia; Paraesthesia ear; Peripheral motor neuropathy; Peripheral nerve lesion; Peripheral nerve palsy; Peripheral nerve paresis; Peripheral nervous system function test abnormal; Peripheral sensorimotor neuropathy; Peripheral sensory neuropathy; Peroneal nerve palsy; Phrenic nerve paralysis; Polyneuropathy; Polyneuropathy chronic; Polyneuropathy idiopathic progressive; Radiation neuropathy; Sensorimotor disorder; Sensory disturbance; Sensory loss; Skin burning sensation; Small fibre neuropathy; Temperature perception test decreased; Tick paralysis; Tinel's sign; Toxic neuropathy; Ulnar neuritis; Vulvovaginal hypoaesthesia

Anhang 4-G.9: Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Hyperglykämie

Acquired lipoatrophic diabetes; Blood 1,5-anhydroglucitol decreased; Blood glucose increased; Diabetes complicating pregnancy; Diabetes mellitus; Diabetes mellitus inadequate control; Diabetes with hyperosmolarity; Diabetic arteritis; Diabetic coma; Diabetic hepatopathy; Diabetic hyperglycaemic coma; Diabetic hyperosmolar coma; Diabetic ketoacidosis; Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma; Diabetic metabolic decompensation; Fructosamine increased; Fulminant type 1 diabetes mellitus; Gestational diabetes; Glucose tolerance impaired; Glucose tolerance impaired in pregnancy; Glucose urine present; Glycosuria; Glycosuria during pregnancy; Glycosylated haemoglobin increased; Hyperglycaemia; Hyperglycaemic seizure; Hyperglycaemic unconsciousness; Hyperosmolar hyperglycaemic state; Impaired fasting glucose; Insulin resistance; Insulin resistance syndrome; Insulin resistant diabetes; Insulin-requiring type 2 diabetes mellitus; Ketoacidosis; Ketonuria; Ketosis; Latent autoimmune diabetes in adults; Metabolic syndrome; Monogenic diabetes; Neonatal diabetes mellitus; Pancreatogenous diabetes; Type 1 diabetes mellitus; Type 2 diabetes mellitus; Type 3 diabetes mellitus; Urine ketone body present

Anhang 4-H: Ergänzende Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Anhang 4-H.1: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA System Organ Class / Preferred Term

Anhang 4-H.1.1: Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	460.64				132.73				593.37			
Events	392	(75.7)	1770	384	110	(72.8)	555	418	502	(75.0)	2325	392
Infections and infestations	240	(46.3)	455	99	71	(47.0)	147	111	311	(46.5)	602	101
Nasopharyngitis	104	(20.1)	146	32	29	(19.2)	41	31	133	(19.9)	187	32
Upper respiratory tract infection	35	(6.8)	48	10	8	(5.3)	12	9	43	(6.4)	60	10
Bronchitis	34	(6.6)	40	9	9	(6.0)	12	9	43	(6.4)	52	9
Influenza	23	(4.4)	26	6	4	(2.6)	5	4	27	(4.0)	31	5
Gastroenteritis	16	(3.1)	17	4	10	(6.6)	10	8	26	(3.9)	27	5
Urinary tract infection	14	(2.7)	14	3	5	(3.3)	5	4	19	(2.8)	19	3
Sinusitis	8	(1.5)	9	2	6	(4.0)	6	5	14	(2.1)	15	3
Pharyngitis	8	(1.5)	8	2	4	(2.6)	4	3	12	(1.8)	12	2
Viral infection	10	(1.9)	16	3	1	(0.7)	2	2	11	(1.6)	18	3
Rhinitis	8	(1.5)	8	2	3	(2.0)	3	2	11	(1.6)	11	2
Cellulitis	7	(1.4)	7	2	2	(1.3)	2	2	9	(1.3)	9	2
Tooth abscess	6	(1.2)	6	1	3	(2.0)	3	2	9	(1.3)	9	2
Respiratory tract infection	7	(1.4)	11	2	1	(0.7)	1	1	8	(1.2)	12	2
Gastroenteritis viral	5	(1.0)	6	1	3	(2.0)	3	2	8	(1.2)	9	2
Lower respiratory tract infection	5	(1.0)	5	1	3	(2.0)	4	3	8	(1.2)	9	2

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tooth infection	7	(1.4)	7	2	0				7	(1.0)	7	1
Pneumonia	2	(0.4)	2	0	4	(2.6)	5	4	6	(0.9)	7	1
Viral upper respiratory tract infection	4	(0.8)	4	1	2	(1.3)	2	2	6	(0.9)	6	1
Herpes zoster	3	(0.6)	3	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	5	1
Cystitis	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	3	2	4	(0.6)	5	1
Diverticulitis	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	2	2	4	(0.6)	5	1
Fungal infection	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Fungal skin infection	2	(0.4)	3	1	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	4	1
Ear infection	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Infected bite	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Nail infection	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Tonsillitis	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Vaginal infection	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Conjunctivitis	2	(0.4)	3	1	0				2	(0.3)	3	1
Eye infection	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Folliculitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Furuncle	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Gingivitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hordeolum	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Kidney infection	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Localised infection	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Otitis media	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Paronychia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory tract infection viral	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Tinea pedis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Tracheitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Wound infection	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Oral infection	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Acute sinusitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Appendicitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Arthritis infective	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atypical pneumonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chronic sinusitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Device related infection	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Erysipelas	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye infection fungal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Febrile infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Genital infection female	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Groin abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Helicobacter gastritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Helicobacter infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Herpes simplex	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Herpes zoster oticus	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected dermal cyst	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected skin ulcer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injection site cellulitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Labyrinthitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Omphalitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Oral fungal infection	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Oral herpes	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Orchitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Periodontitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pharyngotonsillitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Postoperative wound infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyometra	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Subcutaneous abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urosepsis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	129	(24.9)	202	44	37	(24.5)	63	47	166	(24.8)	265	45
Back pain	28	(5.4)	42	9	10	(6.6)	15	11	38	(5.7)	57	10
Arthralgia	22	(4.2)	25	5	5	(3.3)	5	4	27	(4.0)	30	5
Pain in extremity	20	(3.9)	20	4	6	(4.0)	6	5	26	(3.9)	26	4
Musculoskeletal pain	20	(3.9)	23	5	5	(3.3)	5	4	25	(3.7)	28	5
Myalgia	12	(2.3)	12	3	2	(1.3)	2	2	14	(2.1)	14	2
Muscle spasms	12	(2.3)	13	3	1	(0.7)	1	1	13	(1.9)	14	2
Osteoarthritis	5	(1.0)	5	1	6	(4.0)	6	5	11	(1.6)	11	2

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tendonitis	7	(1.4)	8	2	3	(2.0)	4	3	10	(1.5)	12	2
Neck pain	6	(1.2)	7	2	4	(2.6)	4	3	10	(1.5)	11	2
Intervertebral disc protrusion	5	(1.0)	5	1	1	(0.7)	1	1	6	(0.9)	6	1
Arthritis	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	3	2	3	(0.4)	4	1
Bursitis	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Exostosis	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	2	3	(0.4)	3	1
Fibromyalgia	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Musculoskeletal chest pain	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Plantar fasciitis	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Rotator cuff syndrome	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Rheumatoid arthritis	2	(0.4)	5	1	0				2	(0.3)	5	1
Gouty arthritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Groin pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Musculoskeletal stiffness	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Spinal osteoarthritis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Musculoskeletal discomfort	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Bone disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dupuytren's contracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Flank pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Foot deformity	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Joint swelling	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle contracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle twitching	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Muscular weakness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Osteoporosis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pain in jaw	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Periarthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sjogren's syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal column stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Synovitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tenosynovitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tenosynovitis stenosans	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Trigger finger	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	116	(22.4)	213	46	39	(25.8)	76	57	155	(23.2)	289	49
Diarrhoea	46	(8.9)	60	13	18	(11.9)	22	17	64	(9.6)	82	14
Nausea	20	(3.9)	27	6	8	(5.3)	10	8	28	(4.2)	37	6
Vomiting	15	(2.9)	17	4	9	(6.0)	10	8	24	(3.6)	27	5
Toothache	15	(2.9)	16	3	3	(2.0)	3	2	18	(2.7)	19	3
Abdominal pain upper	14	(2.7)	17	4	3	(2.0)	3	2	17	(2.5)	20	3
Abdominal pain	10	(1.9)	10	2	2	(1.3)	2	2	12	(1.8)	12	2
Dyspepsia	10	(1.9)	10	2	2	(1.3)	2	2	12	(1.8)	12	2
Constipation	6	(1.2)	7	2	4	(2.6)	4	3	10	(1.5)	11	2
Abdominal discomfort	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	2	8	(1.2)	8	1
Dry mouth	5	(1.0)	5	1	1	(0.7)	1	1	6	(0.9)	6	1
Haemorrhoids	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Abdominal distension	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	2	3	(0.4)	3	1
Food poisoning	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Haematochezia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	2	2	2	(0.3)	3	1
Abdominal hernia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Chronic gastritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Colitis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Dysphagia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Flatulence	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Gastritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Gastrooesophageal reflux disease	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Inguinal hernia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Large intestine polyp	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Rectal polyp	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Umbilical hernia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Oesophagitis	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Anal fissure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Apical granuloma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coeliac disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis ulcerative	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dental caries	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastric polyps	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal oedema	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gingival pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hiatus hernia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperchlorhydria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoaesthesia oral	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Irritable bowel syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Large intestinal ulcer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis acute	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Periodontal disease	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	115	(22.2)	198	43	39	(25.8)	60	45	154	(23.0)	258	43
Headache	57	(11.0)	97	21	18	(11.9)	26	20	75	(11.2)	123	21
Dizziness	17	(3.3)	18	4	8	(5.3)	10	8	25	(3.7)	28	5
Sciatica	9	(1.7)	10	2	3	(2.0)	4	3	12	(1.8)	14	2
Neuropathy peripheral	8	(1.5)	9	2	2	(1.3)	2	2	10	(1.5)	11	2
Paraesthesia	7	(1.4)	7	2	2	(1.3)	2	2	9	(1.3)	9	2
Carpal tunnel syndrome	6	(1.2)	7	2	1	(0.7)	1	1	7	(1.0)	8	1
Migraine	3	(0.6)	10	2	3	(2.0)	3	2	6	(0.9)	13	2
Hypoaesthesia	2	(0.4)	3	1	3	(2.0)	4	3	5	(0.7)	7	1
Diabetic neuropathy	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Burning sensation	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Cervicobrachial syndrome	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	2	3	(0.4)	3	1
Sinus headache	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tremor	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Balance disorder	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Carotid artery stenosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hypoglycaemic unconsciousness	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Lethargy	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Nerve compression	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Neuralgia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Syncope	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Transient ischaemic attack	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Restless legs syndrome	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Aphonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebrospinal fistula	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Complex regional pain syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dizziness postural	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyskinesia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Facial paresis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Loss of consciousness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Presyncope	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sensory loss	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thalamic infarction	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	87	(16.8)	130	28	27	(17.9)	45	34	114	(17.0)	175	29

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Fatigue	19	(3.7)	27	6	4	(2.6)	5	4	23	(3.4)	32	5
Oedema peripheral	13	(2.5)	17	4	5	(3.3)	5	4	18	(2.7)	22	4
Injection site bruising	9	(1.7)	9	2	2	(1.3)	10	8	11	(1.6)	19	3
Injection site pain	7	(1.4)	9	2	3	(2.0)	5	4	10	(1.5)	14	2
Injection site reaction	5	(1.0)	6	1	5	(3.3)	7	5	10	(1.5)	13	2
Pyrexia	5	(1.0)	6	1	3	(2.0)	3	2	8	(1.2)	9	2
Influenza like illness	7	(1.4)	7	2	1	(0.7)	1	1	8	(1.2)	8	1
Chest pain	6	(1.2)	8	2	1	(0.7)	1	1	7	(1.0)	9	2
Asthenia	3	(0.6)	3	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	5	1
Chest discomfort	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Malaise	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Pain	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Peripheral swelling	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Injection site haematoma	3	(0.6)	10	2	0				3	(0.4)	10	2
Injection site pruritus	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Application site nodule	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Chills	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Cyst	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Drug intolerance	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Face oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Feeling hot	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hernia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Inflammation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site erythema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injection site induration	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site mass	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Injection site scar	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Non-cardiac chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sluggishness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Xerosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	69	(13.3)	104	23	22	(14.6)	32	24	91	(13.6)	136	23
Cough	34	(6.6)	36	8	8	(5.3)	10	8	42	(6.3)	46	8
Oropharyngeal pain	13	(2.5)	13	3	3	(2.0)	3	2	16	(2.4)	16	3
Respiratory tract congestion	5	(1.0)	5	1	2	(1.3)	3	2	7	(1.0)	8	1
Dyspnoea	6	(1.2)	6	1	1	(0.7)	1	1	7	(1.0)	7	1
Sinus congestion	5	(1.0)	5	1	1	(0.7)	1	1	6	(0.9)	6	1
Upper respiratory tract congestion	3	(0.6)	4	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	6	1
Sleep apnoea syndrome	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	1
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(0.2)	1	0	3	(2.0)	4	3	4	(0.6)	5	1
Asthma	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Nasal congestion	2	(0.4)	3	1	0				2	(0.3)	3	1
Bronchospasm	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Dyspnoea exertional	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Epistaxis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Nasal polyps	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Productive cough	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Rhinitis allergic	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Allergic cough	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry throat	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysphonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperventilation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Interstitial lung disease	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Lung disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Paranasal cyst	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pulmonary hypertension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary mass	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary oedema	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Reflux laryngitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Respiratory distress	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rhinorrhoea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sneezing	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Throat irritation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Upper-airway cough syndrome	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Wheezing	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	57	(11.0)	75	16	9	(6.0)	10	8	66	(9.9)	85	14

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Contusion	10	(1.9)	11	2	0				10	(1.5)	11	2
Fall	9	(1.7)	14	3	0				9	(1.3)	14	2
Laceration	8	(1.5)	9	2	0				8	(1.2)	9	2
Procedural pain	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Arthropod bite	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Joint injury	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Ligament sprain	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Muscle strain	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Tooth fracture	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Concussion	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Foot fracture	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Road traffic accident	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Skin abrasion	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Thermal burn	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Wound	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Animal scratch	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Arthropod sting	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chemical burn of skin	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Corneal abrasion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Drug prescribing error	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Extra dose administered	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fibula fracture	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Hand fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incorrect dose administered	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ligament rupture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Limb injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Meniscus injury	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Muscle rupture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonitis chemical	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post procedural haemorrhage	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Post procedural inflammation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sunburn	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Superficial injury of eye	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vaccination complication	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	47	(9.1)	53	12	12	(7.9)	12	9	59	(8.8)	65	11
Rash	6	(1.2)	7	2	3	(2.0)	3	2	9	(1.3)	10	2
Eczema	7	(1.4)	9	2	0				7	(1.0)	9	2
Pruritus	4	(0.8)	4	1	2	(1.3)	2	2	6	(0.9)	6	1
Dermatitis	3	(0.6)	4	1	0				3	(0.4)	4	1
Ingrowing nail	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Night sweats	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Dermatitis allergic	2	(0.4)	3	1	0				2	(0.3)	3	1
Blister	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hyperhidrosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Lipodystrophy acquired	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Pruritus generalised	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Psoriasis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Skin ulcer	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Urticaria	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Circumoral oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatitis contact	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry skin	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Eczema nummular	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Hyperkeratosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neurodermatitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pain of skin	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rosacea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin lesion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Stasis dermatitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Telangiectasia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	36	(6.9)	48	10	12	(7.9)	14	11	48	(7.2)	62	10
Cataract	9	(1.7)	11	2	3	(2.0)	3	2	12	(1.8)	14	2
Diabetic retinopathy	8	(1.5)	8	2	3	(2.0)	3	2	11	(1.6)	11	2
Vision blurred	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	2	4	(0.6)	4	1
Astigmatism	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Retinal haemorrhage	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	2	2	2	(0.3)	3	1
Hypermetropia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Maculopathy	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Retinal aneurysm	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Glaucoma	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Cataract cortical	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Conjunctival haemorrhage	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry eye	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eczema eyelids	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Eye haemorrhage	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye irritation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Keratopathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lacrimation increased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Lens dislocation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Macular oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Myopia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular hypertension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular rosacea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Photopsia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Presbyopia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinopathy hypertensive	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Visual acuity reduced	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Vitreous haemorrhage	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	39	(7.5)	48	10	8	(5.3)	8	6	47	(7.0)	56	9

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypertension	20	(3.9)	21	5	4	(2.6)	4	3	24	(3.6)	25	4
Hypertensive crisis	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	1
Hypotension	4	(0.8)	5	1	0				4	(0.6)	5	1
Flushing	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Haematoma	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Peripheral venous disease	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Aneurysm	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Arteriosclerosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hot flush	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Thrombophlebitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Peripheral arterial occlusive disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral vascular disorder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Systolic hypertension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Venous thrombosis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	34	(6.6)	50	11	9	(6.0)	12	9	43	(6.4)	62	10
Atrial fibrillation	7	(1.4)	7	2	2	(1.3)	2	2	9	(1.3)	9	2
Atrial flutter	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Tachycardia	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	2	2	3	(0.4)	4	1
Angina pectoris	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Cardiovascular disorder	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Coronary artery disease	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Palpitations	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Acute coronary syndrome	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Aortic valve incompetence	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Bradycardia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Bundle branch block right	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Cardiac failure	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Coronary artery occlusion	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Coronary artery stenosis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Mitral valve incompetence	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Myocardial infarction	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Tricuspid valve incompetence	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Angina unstable	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrial thrombosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bundle branch block left	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac failure chronic	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac failure congestive	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiomyopathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiopulmonary failure	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Left atrial dilatation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Left ventricular hypertrophy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus tachycardia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Supraventricular tachycardia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Ventricular extrasystoles	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wolff-Parkinson-White syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Investigations	29	(5.6)	37	8	12	(7.9)	17	13	41	(6.1)	54	9
Weight increased	5	(1.0)	6	1	1	(0.7)	1	1	6	(0.9)	7	1
C-reactive protein increased	4	(0.8)	5	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	6	1
Blood urine present	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Blood creatinine increased	0				3	(2.0)	3	2	3	(0.4)	3	1
Blood pressure increased	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Blood glucose increased	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Colonoscopy	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Electrocardiogram abnormal	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Prostatic specific antigen increased	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Alanine aminotransferase increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Aspartate aminotransferase increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood potassium increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood pressure decreased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood triglycerides increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood uric acid increased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Brain natriuretic peptide increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac murmur	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cystogram	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram T wave abnormal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eosinophil count increased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Haemoglobin decreased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Heart rate increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hysteroscopy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
International normalised ratio increased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Lipids increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Liver function test increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pedal pulse decreased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pulse absent	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Red blood cell sedimentation rate increased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Weight decreased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	26	(5.0)	31	7	11	(7.3)	19	14	37	(5.5)	50	8
Nephrolithiasis	6	(1.2)	8	2	3	(2.0)	3	2	9	(1.3)	11	2
Calculus urinary	2	(0.4)	3	1	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	4	1
Haematuria	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Urinary incontinence	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Acute kidney injury	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Hydronephrosis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Nephropathy	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Renal cyst	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Renal impairment	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Renal pain	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Urethral dilatation	0				1	(0.7)	2	2	1	(0.1)	2	0
Bladder mass	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Calculus bladder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Chronic kidney disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysuria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Microalbuminuria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Micturition disorder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pollakiuria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Polyuria	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Proteinuria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal colic	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Renal failure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ureterolithiasis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Urethral stenosis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Urinary retention	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Urinary tract obstruction	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	29	(5.6)	33	7	5	(3.3)	6	5	34	(5.1)	39	7
Insomnia	6	(1.2)	7	2	2	(1.3)	3	2	8	(1.2)	10	2
Stress	7	(1.4)	7	2	1	(0.7)	1	1	8	(1.2)	8	1

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Depression	6	(1.2)	7	2	0				6	(0.9)	7	1
Anxiety	6	(1.2)	6	1	0				6	(0.9)	6	1
Sleep disorder	3	(0.6)	4	1	0				3	(0.4)	4	1
Agitation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Confusional state	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mental disorder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Tic	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	20	(3.9)	21	5	10	(6.6)	10	8	30	(4.5)	31	5
Gout	2	(0.4)	2	0	4	(2.6)	4	3	6	(0.9)	6	1
Hypercholesterolaemia	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Hyperlipidaemia	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Hypoglycaemia	0				3	(2.0)	3	2	3	(0.4)	3	1
Vitamin D deficiency	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Decreased appetite	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Dehydration	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Dyslipidaemia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Central obesity	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperglycaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypokalaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypomagnesaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B complex deficiency	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Reproductive system and breast disorders	15	(2.9)	18	4	4	(2.6)	4	3	19	(2.8)	22	4
Benign prostatic hyperplasia	6	(1.2)	6	1	1	(0.7)	1	1	7	(1.0)	7	1
Erectile dysfunction	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Prostatitis	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Prostatomegaly	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Ovarian disorder	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Atrophic vulvovaginitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metrorrhagia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rectocele	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Uterine polyp	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	12	(2.3)	12	3	3	(2.0)	3	2	15	(2.2)	15	3
Adenocarcinoma of colon	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Colon adenoma	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Eye naevus	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Lipoma	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Uterine leiomyoma	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Basal cell carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Prostate cancer stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Seborrhoeic keratosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Squamous cell carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	6	(1.2)	8	2	5	(3.3)	7	5	11	(1.6)	15	3
Hepatic steatosis	3	(0.6)	3	1	5	(3.3)	5	4	8	(1.2)	8	1
Cholelithiasis	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Hepatomegaly	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Post cholecystectomy syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	5	(1.0)	5	1	6	(4.0)	6	5	11	(1.6)	11	2
Vertigo	4	(0.8)	4	1	4	(2.6)	4	3	8	(1.2)	8	1
Ear pain	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Tympanic membrane perforation	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Immune system disorders	7	(1.4)	8	2	1	(0.7)	1	1	8	(1.2)	9	2
Hypersensitivity	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Seasonal allergy	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Drug hypersensitivity	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Multiple allergies	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	2	8	(1.2)	8	1
Anaemia	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Iron deficiency anaemia	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Surgical and medical procedures	7	(1.4)	8	2	0				7	(1.0)	8	1
Tooth extraction	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Abdominoplasty	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carpal tunnel decompression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dental implantation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Intraocular lens implant	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocrine disorders	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Thyroid mass	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Hypothyroidism	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Congenital, familial and genetic disorders	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Atrial septal defect	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Porokeratosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.1.2: Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	842.47				234.75				1077.22			
Events	421	(81.3)	2869	341	121	(80.1)	854	364	542	(81.0)	3723	346
Infections and infestations	288	(55.6)	753	89	87	(57.6)	225	96	375	(56.1)	978	91
Nasopharyngitis	131	(25.3)	224	27	36	(23.8)	63	27	167	(25.0)	287	27
Upper respiratory tract infection	55	(10.6)	83	10	11	(7.3)	22	9	66	(9.9)	105	10
Bronchitis	49	(9.5)	68	8	14	(9.3)	17	7	63	(9.4)	85	8
Influenza	31	(6.0)	35	4	8	(5.3)	12	5	39	(5.8)	47	4
Urinary tract infection	28	(5.4)	32	4	7	(4.6)	7	3	35	(5.2)	39	4
Gastroenteritis	21	(4.1)	25	3	12	(7.9)	13	6	33	(4.9)	38	4
Sinusitis	20	(3.9)	28	3	7	(4.6)	10	4	27	(4.0)	38	4
Pharyngitis	15	(2.9)	16	2	4	(2.6)	4	2	19	(2.8)	20	2
Pneumonia	11	(2.1)	13	2	6	(4.0)	7	3	17	(2.5)	20	2
Rhinitis	12	(2.3)	12	1	3	(2.0)	3	1	15	(2.2)	15	1
Viral infection	11	(2.1)	23	3	1	(0.7)	2	1	12	(1.8)	25	2
Cellulitis	9	(1.7)	9	1	3	(2.0)	3	1	12	(1.8)	12	1
Gastroenteritis viral	8	(1.5)	11	1	3	(2.0)	3	1	11	(1.6)	14	1
Tooth infection	10	(1.9)	10	1	1	(0.7)	1	0	11	(1.6)	11	1
Tooth abscess	7	(1.4)	7	1	3	(2.0)	4	2	10	(1.5)	11	1
Herpes zoster	8	(1.5)	8	1	2	(1.3)	2	1	10	(1.5)	10	1

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory tract infection	8	(1.5)	13	2	1	(0.7)	1	0	9	(1.3)	14	1
Lower respiratory tract infection	5	(1.0)	5	1	3	(2.0)	7	3	8	(1.2)	12	1
Viral upper respiratory tract infection	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	1	8	(1.2)	8	1
Conjunctivitis	5	(1.0)	6	1	1	(0.7)	1	0	6	(0.9)	7	1
Fungal infection	5	(1.0)	5	1	1	(0.7)	1	0	6	(0.9)	6	1
Otitis media	4	(0.8)	4	0	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	6	1
Tonsillitis	4	(0.8)	4	0	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	6	1
Diverticulitis	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	4	2	5	(0.7)	8	1
Cystitis	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	3	1	5	(0.7)	6	1
Fungal skin infection	3	(0.6)	4	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	6	1
Ear infection	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	0
Gingivitis	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	5	0
Oral herpes	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Furuncle	1	(0.2)	2	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	4	0
Infected bite	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Kidney infection	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Nail infection	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Vaginal infection	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Wound infection	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Tinea pedis	2	(0.4)	6	1	0				2	(0.3)	6	1

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory tract infection viral	2	(0.4)	4	0	0				2	(0.3)	4	0
Erysipelas	2	(0.4)	3	0	0				2	(0.3)	3	0
Eye infection	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Folliculitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Helicobacter gastritis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hordeolum	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Laryngitis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Localised infection	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Onychomycosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Paronychia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Periodontitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Pharyngitis streptococcal	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Postoperative wound infection	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Subcutaneous abscess	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Tracheitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Oral infection	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Orchitis	0				1	(0.7)	2	1	1	(0.1)	2	0
Abdominal abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acute sinusitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Appendicitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Arthritis infective	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atypical pneumonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chronic sinusitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Conjunctivitis bacterial	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Device related infection	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diabetic foot infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Epididymitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye infection fungal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Febrile infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal bacterial infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Genital infection female	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gingival abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Groin abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Groin infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Helicobacter infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Herpes simplex	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Herpes zoster oticus	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Impetigo	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Infected dermal cyst	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected skin ulcer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site cellulitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Labyrinthitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lice infestation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lower respiratory tract infection bacterial	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Meningitis listeria	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Omphalitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ophthalmic herpes simplex	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral fungal infection	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Otitis externa	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Parotitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pharyngotonsillitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyometra	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinusitis bacterial	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin graft infection	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urosepsis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	166	(32.0)	342	41	50	(33.1)	99	42	216	(32.3)	441	41
Back pain	46	(8.9)	77	9	12	(7.9)	20	9	58	(8.7)	97	9
Arthralgia	30	(5.8)	40	5	9	(6.0)	11	5	39	(5.8)	51	5
Pain in extremity	27	(5.2)	31	4	8	(5.3)	8	3	35	(5.2)	39	4
Musculoskeletal pain	23	(4.4)	27	3	9	(6.0)	10	4	32	(4.8)	37	3
Osteoarthritis	17	(3.3)	19	2	8	(5.3)	8	3	25	(3.7)	27	3
Myalgia	18	(3.5)	21	2	3	(2.0)	3	1	21	(3.1)	24	2
Muscle spasms	16	(3.1)	17	2	4	(2.6)	4	2	20	(3.0)	21	2
Neck pain	11	(2.1)	12	1	5	(3.3)	5	2	16	(2.4)	17	2

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tendonitis	9	(1.7)	10	1	3	(2.0)	5	2	12	(1.8)	15	1
Intervertebral disc protrusion	7	(1.4)	7	1	1	(0.7)	1	0	8	(1.2)	8	1
Rotator cuff syndrome	6	(1.2)	6	1	0				6	(0.9)	6	1
Arthritis	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	3	1	5	(0.7)	6	1
Exostosis	1	(0.2)	1	0	4	(2.6)	4	2	5	(0.7)	5	0
Musculoskeletal chest pain	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	0
Spinal osteoarthritis	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Rheumatoid arthritis	2	(0.4)	5	1	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	7	1
Bursitis	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Fibromyalgia	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Flank pain	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Joint swelling	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Plantar fasciitis	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Musculoskeletal discomfort	3	(0.6)	5	1	0				3	(0.4)	5	0
Arthropathy	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Musculoskeletal stiffness	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Gouty arthritis	1	(0.2)	2	0	1	(0.7)	2	1	2	(0.3)	4	0
Dupuytren's contracture	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Groin pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Intervertebral disc degeneration	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Muscle twitching	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Osteoporosis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Pain in jaw	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Spinal column stenosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Spinal pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Synovial cyst	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Bone cyst	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bone disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coccydynia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Foot deformity	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Intervertebral disc disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Limb discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle contracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscular weakness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Periarthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Polyarthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sjogren's syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Synovitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tenosynovitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tenosynovitis stenosans	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Torticollis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Trigger finger	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	145	(28.0)	275	33	49	(32.5)	81	35	194	(29.0)	356	33
Headache	66	(12.7)	116	14	23	(15.2)	33	14	89	(13.3)	149	14

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dizziness	23	(4.4)	28	3	9	(6.0)	11	5	32	(4.8)	39	4
Sciatica	11	(2.1)	12	1	5	(3.3)	7	3	16	(2.4)	19	2
Paraesthesia	10	(1.9)	10	1	2	(1.3)	2	1	12	(1.8)	12	1
Hypoaesthesia	6	(1.2)	7	1	5	(3.3)	6	3	11	(1.6)	13	1
Neuropathy peripheral	9	(1.7)	10	1	2	(1.3)	2	1	11	(1.6)	12	1
Diabetic neuropathy	9	(1.7)	9	1	2	(1.3)	2	1	11	(1.6)	11	1
Carpal tunnel syndrome	7	(1.4)	8	1	2	(1.3)	2	1	9	(1.3)	10	1
Migraine	5	(1.0)	12	1	3	(2.0)	3	1	8	(1.2)	15	1
Cervicobrachial syndrome	4	(0.8)	4	0	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	6	1
Tremor	4	(0.8)	5	1	0				4	(0.6)	5	0
Carotid artery stenosis	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Hypoglycaemic unconsciousness	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Syncope	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Cerebrovascular accident	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Burning sensation	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Neuralgia	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Sinus headache	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Transient ischaemic attack	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Lethargy	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	2	1	2	(0.3)	3	0
Balance disorder	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Ischaemic stroke	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Nerve compression	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Sensory loss	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Aphasia	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dizziness postural	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Restless legs syndrome	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Aphonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carotid arteriosclerosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebellar syndrome	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cerebral artery stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebrospinal fistula	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Complex regional pain syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dementia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyskinesia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Embolic cerebral infarction	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Facial paresis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Intercostal neuralgia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Loss of consciousness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Memory impairment	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Motor neurone disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral sensory neuropathy	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Polyneuropathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Presyncope	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sensory disturbance	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tension headache	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thalamic infarction	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	144	(27.8)	300	36	42	(27.8)	98	42	186	(27.8)	398	37

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Diarrhoea	57	(11.0)	81	10	18	(11.9)	22	9	75	(11.2)	103	10
Nausea	24	(4.6)	33	4	9	(6.0)	11	5	33	(4.9)	44	4
Vomiting	18	(3.5)	23	3	12	(7.9)	15	6	30	(4.5)	38	4
Toothache	17	(3.3)	19	2	3	(2.0)	3	1	20	(3.0)	22	2
Abdominal pain upper	16	(3.1)	20	2	3	(2.0)	5	2	19	(2.8)	25	2
Dyspepsia	15	(2.9)	16	2	2	(1.3)	2	1	17	(2.5)	18	2
Abdominal pain	13	(2.5)	13	2	2	(1.3)	3	1	15	(2.2)	16	1
Constipation	7	(1.4)	8	1	7	(4.6)	7	3	14	(2.1)	15	1
Abdominal discomfort	9	(1.7)	9	1	3	(2.0)	3	1	12	(1.8)	12	1
Gastrooesophageal reflux disease	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	3	1	8	(1.2)	9	1
Abdominal distension	5	(1.0)	5	1	2	(1.3)	2	1	7	(1.0)	7	1
Dry mouth	6	(1.2)	6	1	1	(0.7)	1	0	7	(1.0)	7	1
Flatulence	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	5	0
Food poisoning	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Gastritis	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	5	0
Haemorrhoids	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Inguinal hernia	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Oesophagitis	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Abdominal hernia	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Gingival pain	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Hiatus hernia	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Large intestine polyp	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Rectal polyp	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Haematochezia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	2	1	2	(0.3)	3	0
Chronic gastritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Colitis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Dental caries	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Dysphagia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Gastric polyps	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Irritable bowel syndrome	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Oral pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Umbilical hernia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Abdominal pain lower	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anal fissure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Apical granuloma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coeliac disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis ulcerative	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Crohn's disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic enteropathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Enterovesical fistula	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal oedema	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haemorrhoidal haemorrhage	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hyperchlorhydria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoaesthesia oral	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Large intestinal ulcer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Leukoplakia oral	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Oesophageal disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatic steatosis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pancreatitis acute	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Periodontal disease	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Swollen tongue	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	119	(23.0)	187	22	36	(23.8)	61	26	155	(23.2)	248	23
Oedema peripheral	27	(5.2)	32	4	8	(5.3)	9	4	35	(5.2)	41	4
Fatigue	26	(5.0)	34	4	7	(4.6)	8	3	33	(4.9)	42	4
Injection site bruising	12	(2.3)	13	2	2	(1.3)	10	4	14	(2.1)	23	2
Injection site reaction	7	(1.4)	9	1	5	(3.3)	7	3	12	(1.8)	16	1
Injection site pain	7	(1.4)	9	1	3	(2.0)	5	2	10	(1.5)	14	1
Pyrexia	7	(1.4)	8	1	3	(2.0)	4	2	10	(1.5)	12	1
Influenza like illness	8	(1.5)	8	1	2	(1.3)	2	1	10	(1.5)	10	1
Chest pain	7	(1.4)	9	1	1	(0.7)	1	0	8	(1.2)	10	1
Peripheral swelling	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	1	8	(1.2)	8	1
Chest discomfort	6	(1.2)	6	1	1	(0.7)	1	0	7	(1.0)	7	1
Non-cardiac chest pain	6	(1.2)	6	1	1	(0.7)	1	0	7	(1.0)	7	1
Pain	7	(1.4)	7	1	0				7	(1.0)	7	1
Asthenia	4	(0.8)	5	1	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	7	1
Malaise	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Injection site haematoma	3	(0.6)	11	1	0				3	(0.4)	11	1
Inflammation	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chills	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Cyst	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Injection site pruritus	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Application site nodule	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Death	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Discomfort	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Drug intolerance	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Face oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Feeling hot	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gait disturbance	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hernia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injection site atrophy	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injection site erythema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site haemorrhage	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injection site induration	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site mass	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injection site scar	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site swelling	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mucosal membrane hyperplasia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Serositis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sluggishness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Xerosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	97	(18.7)	159	19	27	(17.9)	49	21	124	(18.5)	208	19
Cough	41	(7.9)	46	5	11	(7.3)	17	7	52	(7.8)	63	6
Oropharyngeal pain	17	(3.3)	18	2	5	(3.3)	5	2	22	(3.3)	23	2
Dyspnoea	14	(2.7)	15	2	2	(1.3)	2	1	16	(2.4)	17	2
Sleep apnoea syndrome	10	(1.9)	11	1	0				10	(1.5)	11	1
Respiratory tract congestion	6	(1.2)	7	1	2	(1.3)	3	1	8	(1.2)	10	1
Chronic obstructive pulmonary disease	3	(0.6)	3	0	4	(2.6)	6	3	7	(1.0)	9	1
Nasal congestion	4	(0.8)	6	1	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	8	1
Sinus congestion	5	(1.0)	5	1	1	(0.7)	1	0	6	(0.9)	6	1
Upper respiratory tract congestion	3	(0.6)	6	1	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	8	1
Rhinitis allergic	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Asthma	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Bronchospasm	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Epistaxis	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Nasal polyps	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Bronchial hyperreactivity	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Bronchitis chronic	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Dysphonia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Dyspnoea exertional	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Productive cough	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Wheezing	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Allergic bronchitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Allergic cough	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Apnoea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atelectasis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry throat	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperventilation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Interstitial lung disease	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lung disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Paranasal cyst	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pleural effusion	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pulmonary congestion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary fibrosis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pulmonary hypertension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary mass	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary oedema	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Reflux laryngitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Respiratory disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory distress	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rhinorrhoea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sneezing	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Throat irritation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Upper-airway cough syndrome	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injury, poisoning and procedural complications	84	(16.2)	115	14	19	(12.6)	20	9	103	(15.4)	135	13
Fall	11	(2.1)	17	2	4	(2.6)	4	2	15	(2.2)	21	2
Contusion	12	(2.3)	15	2	0				12	(1.8)	15	1
Laceration	10	(1.9)	11	1	0				10	(1.5)	11	1
Ligament sprain	4	(0.8)	4	0	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	6	1
Procedural pain	5	(1.0)	5	1	1	(0.7)	1	0	6	(0.9)	6	1
Tooth fracture	4	(0.8)	4	0	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	6	1
Arthropod bite	2	(0.4)	3	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	5	0
Foot fracture	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Joint injury	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Muscle strain	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Wound	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Skin abrasion	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Concussion	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Arthropod sting	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Excoriation	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Limb injury	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Meniscus injury	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Muscle rupture	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Road traffic accident	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Thermal burn	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Accidental overdose	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Animal scratch	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chemical burn of skin	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Corneal abrasion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Crush injury	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Drug prescribing error	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Epicondylitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Extra dose administered	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fibula fracture	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Foreign body	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hand fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Head injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incision site pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incisional hernia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incorrect dose administered	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ligament rupture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonitis chemical	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post procedural haemorrhage	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Post procedural inflammation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rib fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Subdural haematoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sunburn	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Superficial injury of eye	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon rupture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Upper limb fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vaccination complication	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wrist fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	70	(13.5)	95	11	23	(15.2)	30	13	93	(13.9)	125	12
Cataract	18	(3.5)	22	3	6	(4.0)	6	3	24	(3.6)	28	3
Diabetic retinopathy	17	(3.3)	17	2	6	(4.0)	8	3	23	(3.4)	25	2
Vision blurred	3	(0.6)	3	0	3	(2.0)	3	1	6	(0.9)	6	1
Glaucoma	5	(1.0)	6	1	0				5	(0.7)	6	1
Macular oedema	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	0
Retinal haemorrhage	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	2	1	3	(0.4)	4	0
Astigmatism	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Dry eye	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Maculopathy	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Retinal aneurysm	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Retinopathy	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Hypermetropia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Retinopathy hypertensive	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Keratopathy	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Vitreous haemorrhage	0				1	(0.7)	2	1	1	(0.1)	2	0
Blepharitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cataract cortical	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cataract subcapsular	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chalazion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Conjunctival haemorrhage	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Conjunctivitis allergic	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diabetic retinal oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eczema eyelids	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye haemorrhage	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye inflammation	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye irritation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye swelling	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eyelid bleeding	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eyelid cyst	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eyelid ptosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lacrimation increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lens dislocation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Myopia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular hyperaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular hypertension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular rosacea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Open angle glaucoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Optic disc drusen	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Photopsia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Presbyopia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal detachment	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Visual acuity reduced	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Skin and subcutaneous tissue disorders	71	(13.7)	89	11	16	(10.6)	18	8	87	(13.0)	107	10
Rash	11	(2.1)	12	1	4	(2.6)	4	2	15	(2.2)	16	1
Pruritus	10	(1.9)	10	1	2	(1.3)	3	1	12	(1.8)	13	1
Eczema	8	(1.5)	10	1	0				8	(1.2)	10	1
Skin lesion	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Urticaria	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Hyperhidrosis	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Skin ulcer	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Dermatitis	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Diabetic foot	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Ingrowing nail	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Night sweats	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Psoriasis	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Dermatitis allergic	2	(0.4)	3	0	0				2	(0.3)	3	0
Blister	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Dermatitis contact	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Hyperkeratosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Lipodystrophy acquired	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Pruritus generalised	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Rash pruritic	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Alopecia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Circumoral oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry skin	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Eczema nummular	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Erythema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hand dermatitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertrichosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipohypertrophy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neurodermatitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pain of skin	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rash generalised	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rash papular	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rosacea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin irritation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin mass	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Stasis dermatitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Telangiectasia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical haematoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	65	(12.5)	82	10	16	(10.6)	19	8	81	(12.1)	101	9
Hypertension	38	(7.3)	42	5	9	(6.0)	9	4	47	(7.0)	51	5
Hypotension	4	(0.8)	5	1	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	6	1
Flushing	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	0
Haematoma	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	5	0
Hypertensive crisis	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	0
Peripheral venous disease	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Peripheral vascular disorder	0				4	(2.6)	4	2	4	(0.6)	4	0
Aneurysm	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Arteriosclerosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hot flush	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Peripheral arterial occlusive disease	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Thrombophlebitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Intermittent claudication	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Aortic stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Arterial insufficiency	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Deep vein thrombosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Femoral artery aneurysm	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post thrombotic syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Systolic hypertension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Venous thrombosis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	55	(10.6)	88	10	14	(9.3)	23	10	69	(10.3)	111	10
Atrial fibrillation	10	(1.9)	10	1	4	(2.6)	4	2	14	(2.1)	14	1
Coronary artery disease	10	(1.9)	10	1	0				10	(1.5)	10	1
Angina pectoris	5	(1.0)	5	1	2	(1.3)	2	1	7	(1.0)	7	1
Cardiac failure congestive	4	(0.8)	5	1	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	6	1
Acute myocardial infarction	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Atrial flutter	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Cardiac failure	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Coronary artery stenosis	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Palpitations	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Tachycardia	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	2	1	3	(0.4)	4	0
Bradycardia	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Cardiovascular disorder	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Coronary artery occlusion	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Mitral valve incompetence	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Myocardial infarction	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Myocardial ischaemia	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Acute coronary syndrome	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Aortic valve incompetence	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Atrioventricular block first degree	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Bundle branch block right	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Cardiomyopathy	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Tricuspid valve incompetence	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Acute left ventricular failure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Angina unstable	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrial thrombosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrioventricular block	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrioventricular block second degree	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bundle branch block left	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac arrest	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cardiac disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac failure chronic	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiopulmonary failure	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Extrasystoles	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Left atrial dilatation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Left ventricular hypertrophy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus bradycardia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus node dysfunction	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus tachycardia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Supraventricular tachycardia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ventricular extrasystoles	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ventricular fibrillation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wolff-Parkinson-White syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Investigations	47	(9.1)	69	8	19	(12.6)	26	11	66	(9.9)	95	9
Weight increased	9	(1.7)	10	1	1	(0.7)	1	0	10	(1.5)	11	1
C-reactive protein increased	4	(0.8)	5	1	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	6	1
Blood pressure increased	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Blood urine present	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Glycosylated haemoglobin increased	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Blood creatinine increased	0				3	(2.0)	4	2	3	(0.4)	4	0
Blood glucose increased	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Electrocardiogram abnormal	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Haemoglobin decreased	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Prostatic specific antigen increased	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Blood potassium increased	1	(0.2)	3	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	4	0
Alanine aminotransferase increased	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Blood triglycerides increased	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Colonoscopy	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Electrocardiogram T wave abnormal	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Eosinophil count increased	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Weight decreased	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Blood testosterone increased	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Albumin urine	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Aspartate aminotransferase increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood calcium decreased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood cholesterol increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood potassium decreased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood pressure decreased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood uric acid increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Brain natriuretic peptide increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac murmur	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cystogram	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram QT prolonged	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram ST segment elevation	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Glucose urine present	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematocrit increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haemoglobin increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Heart rate increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Helicobacter test positive	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatic enzyme increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hysteroscopy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
International normalised ratio increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lipids increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Liver function test increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pedal pulse decreased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Protein urine present	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulse absent	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Red blood cell sedimentation rate increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Wound healing normal	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Renal and urinary disorders	46	(8.9)	63	7	16	(10.6)	28	12	62	(9.3)	91	8
Nephrolithiasis	8	(1.5)	12	1	4	(2.6)	4	2	12	(1.8)	16	1
Haematuria	8	(1.5)	9	1	0				8	(1.2)	9	1
Calculus urinary	3	(0.6)	4	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	5	0
Nephropathy	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Renal pain	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Acute kidney injury	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Pollakiuria	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Renal cyst	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Urinary incontinence	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Renal colic	0				2	(1.3)	3	1	2	(0.3)	3	0
Calculus bladder	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Chronic kidney disease	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Dysuria	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hydronephrosis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Microalbuminuria	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Nocturia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Proteinuria	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Renal failure	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Renal impairment	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Urinary hesitation	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Urinary retention	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Urine flow decreased	1	(0.2)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Urethral dilatation	0				1	(0.7)	2	1	1	(0.1)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Urethral stenosis	0				1	(0.7)	2	1	1	(0.1)	2	0
Bladder mass	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diabetic nephropathy	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Glycosuria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Micturition disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Polyuria	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ureterolithiasis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urinary tract disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urinary tract obstruction	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urine odour abnormal	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	41	(7.9)	50	6	13	(8.6)	17	7	54	(8.1)	67	6
Hypercholesterolaemia	11	(2.1)	11	1	2	(1.3)	2	1	13	(1.9)	13	1
Vitamin D deficiency	6	(1.2)	6	1	3	(2.0)	3	1	9	(1.3)	9	1
Gout	3	(0.6)	3	0	4	(2.6)	4	2	7	(1.0)	7	1
Hyperglycaemia	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Hyperlipidaemia	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Hypoglycaemia	1	(0.2)	1	0	3	(2.0)	3	1	4	(0.6)	4	0
Dehydration	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Iron deficiency	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Decreased appetite	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	2	1	2	(0.3)	3	0
Dyslipidaemia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hyperkalaemia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypertriglyceridaemia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Hypokalaemia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Abnormal weight gain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Central obesity	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fluid retention	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hyperuricaemia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypomagnesaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ketosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Magnesium deficiency	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B complex deficiency	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B12 deficiency	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	43	(8.3)	56	7	8	(5.3)	9	4	51	(7.6)	65	6
Insomnia	11	(2.1)	12	1	5	(3.3)	6	3	16	(2.4)	18	2
Depression	15	(2.9)	18	2	0				15	(2.2)	18	2
Stress	9	(1.7)	10	1	1	(0.7)	1	0	10	(1.5)	11	1
Anxiety	8	(1.5)	8	1	0				8	(1.2)	8	1
Sleep disorder	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Agitation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anxiety disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Confusional state	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mental disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Post-traumatic stress disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tic	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Reproductive system and breast disorders	25	(4.8)	33	4	8	(5.3)	8	3	33	(4.9)	41	4
Benign prostatic hyperplasia	8	(1.5)	10	1	3	(2.0)	3	1	11	(1.6)	13	1
Erectile dysfunction	4	(0.8)	4	0	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	6	1
Prostatitis	4	(0.8)	4	0	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	6	1
Prostatomegaly	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Vaginal haemorrhage	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Ovarian disorder	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Atrophic vulvovaginitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast calcifications	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gynaecomastia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metrorrhagia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rectocele	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Scrotal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Scrotal swelling	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Testicular swelling	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Uterine polyp	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Uterine prolapse	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	22	(4.2)	25	3	6	(4.0)	6	3	28	(4.2)	31	3
Adenocarcinoma of colon	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Colon adenoma	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Eye naevus	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Lipoma	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Prostate cancer	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Prostate cancer stage I	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Uterine leiomyoma	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Basal cell carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign neoplasm of bladder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign neoplasm of prostate	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign neoplasm of thyroid gland	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Bladder transitional cell carcinoma stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Bronchioloalveolar carcinoma	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diffuse large B-cell lymphoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Invasive ductal breast carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral fibroma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal cell carcinoma stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Seborrhoeic keratosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Small cell lung cancer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Squamous cell carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	18	(3.5)	21	2	9	(6.0)	9	4	27	(4.0)	30	3

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vertigo	11	(2.1)	13	2	6	(4.0)	6	3	17	(2.5)	19	2
Ear pain	5	(1.0)	6	1	1	(0.7)	1	0	6	(0.9)	7	1
Tympanic membrane perforation	0				2	(1.3)	2	1	2	(0.3)	2	0
Excessive cerumen production	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vertigo positional	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	17	(3.3)	18	2	7	(4.6)	7	3	24	(3.6)	25	2
Anaemia	9	(1.7)	10	1	4	(2.6)	4	2	13	(1.9)	14	1
Iron deficiency anaemia	5	(1.0)	5	1	2	(1.3)	2	1	7	(1.0)	7	1
Leukocytosis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Leukopenia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Macrocytosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	15	(2.9)	18	2	4	(2.6)	4	2	19	(2.8)	22	2
Tooth extraction	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	1	8	(1.2)	8	1
Tooth repair	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Abdominoplasty	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carpal tunnel decompression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cataract operation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dental implantation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haemangioma removal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Inguinal hernia repair	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Intraocular lens implant	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Knee arthroplasty	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin operation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tenotomy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urinary calculus removal	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Uterine dilation and curettage	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	6	(1.2)	9	1	10	(6.6)	13	6	16	(2.4)	22	2
Hepatic steatosis	3	(0.6)	3	0	7	(4.6)	7	3	10	(1.5)	10	1
Cholelithiasis	4	(0.8)	5	1	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	7	1
Hepatomegaly	0				2	(1.3)	2	1	2	(0.3)	2	0
Cholecystitis acute	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hepatic mass	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Post cholecystectomy syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Immune system disorders	8	(1.5)	11	1	2	(1.3)	2	1	10	(1.5)	13	1
Hypersensitivity	4	(0.8)	5	1	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	6	1
Seasonal allergy	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Drug hypersensitivity	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Multiple allergies	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocrine disorders	8	(1.5)	8	1	2	(1.3)	2	1	10	(1.5)	10	1
Thyroid mass	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Hypothyroidism	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Androgen deficiency	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Goitre	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypogonadism	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Congenital, familial and genetic disorders	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Atrial septal defect	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Porokeratosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.1.3: Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	364				191				555			
PYE	177.65				91.78				269.43			
Events	204	(56.0)	456	257	113	(59.2)	281	306	317	(57.1)	737	274
Infections and infestations	110	(30.2)	153	86	61	(31.9)	99	108	171	(30.8)	252	94
Upper respiratory tract infection	44	(12.1)	55	31	24	(12.6)	32	35	68	(12.3)	87	32
Nasopharyngitis	30	(8.2)	35	20	15	(7.9)	24	26	45	(8.1)	59	22
Influenza	9	(2.5)	9	5	5	(2.6)	5	5	14	(2.5)	14	5
Gastroenteritis	7	(1.9)	7	4	1	(0.5)	1	1	8	(1.4)	8	3
Sinusitis	6	(1.6)	6	3	1	(0.5)	1	1	7	(1.3)	7	3
Urinary tract infection	3	(0.8)	3	2	3	(1.6)	4	4	6	(1.1)	7	3
Gingivitis	2	(0.5)	2	1	3	(1.6)	3	3	5	(0.9)	5	2
Pneumonia	3	(0.8)	3	2	2	(1.0)	2	2	5	(0.9)	5	2
Bronchitis	3	(0.8)	3	2	1	(0.5)	2	2	4	(0.7)	5	2
Lung infection	2	(0.5)	2	1	2	(1.0)	2	2	4	(0.7)	4	1
Lower respiratory tract infection	2	(0.5)	3	2	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	4	1
Conjunctivitis	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Pharyngitis	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Tonsillitis	3	(0.8)	3	2	0				3	(0.5)	3	1
Appendicitis	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cystitis	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Folliculitis	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Herpes zoster	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Laryngitis	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Localised infection	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Respiratory tract infection viral	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Otitis media acute	0				1	(0.5)	2	2	1	(0.2)	2	1
Abscess	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Acarodermatitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Angular cheilitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cellulitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Chorioretinitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Dermatophytosis of nail	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Diverticulitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Ear infection	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Eye infection toxoplasmal	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gingival abscess	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Herpes zoster disseminated	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Labyrinthitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Otitis media	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Periodontitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Pyelonephritis chronic	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Skin infection	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Tinea infection	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Tinea manuum	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Tracheobronchitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Viral upper respiratory tract infection	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Vulvovaginal candidiasis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastrointestinal disorders	43	(11.8)	64	36	24	(12.6)	31	34	67	(12.1)	95	35
Diarrhoea	19	(5.2)	19	11	6	(3.1)	6	7	25	(4.5)	25	9
Toothache	3	(0.8)	3	2	4	(2.1)	4	4	7	(1.3)	7	3
Abdominal distension	4	(1.1)	4	2	2	(1.0)	2	2	6	(1.1)	6	2
Gastrooesophageal reflux disease	4	(1.1)	6	3	1	(0.5)	1	1	5	(0.9)	7	3
Abdominal discomfort	2	(0.5)	2	1	3	(1.6)	3	3	5	(0.9)	5	2
Vomiting	3	(0.8)	3	2	2	(1.0)	2	2	5	(0.9)	5	2
Nausea	2	(0.5)	3	2	2	(1.0)	2	2	4	(0.7)	5	2
Enteritis	3	(0.8)	4	2	0				3	(0.5)	4	1
Abdominal pain	3	(0.8)	3	2	0				3	(0.5)	3	1
Chronic gastritis	3	(0.8)	3	2	0				3	(0.5)	3	1
Constipation	3	(0.8)	3	2	0				3	(0.5)	3	1
Gastritis	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Abdominal pain upper	2	(0.5)	3	2	0				2	(0.4)	3	1
Mouth ulceration	0				1	(0.5)	2	2	1	(0.2)	2	1

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Abdominal pain lower	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cheilitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Crohn's disease	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Diverticulum	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Dyspepsia	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Enamel anomaly	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Eructation	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Flatulence	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Frequent bowel movements	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Gastric polyps	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastritis erosive	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Intra-abdominal haematoma	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Pancreatic disorder	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Pancreatitis chronic	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	34	(9.3)	44	25	16	(8.4)	18	20	50	(9.0)	62	23
Back pain	12	(3.3)	13	7	3	(1.6)	3	3	15	(2.7)	16	6
Pain in extremity	6	(1.6)	7	4	3	(1.6)	3	3	9	(1.6)	10	4
Arthralgia	2	(0.5)	2	1	4	(2.1)	5	5	6	(1.1)	7	3
Myalgia	5	(1.4)	5	3	0				5	(0.9)	5	2
Muscle spasms	3	(0.8)	4	2	1	(0.5)	1	1	4	(0.7)	5	2
Flank pain	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Intervertebral disc protrusion	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Musculoskeletal pain	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Neck pain	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Costochondritis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Dupuytren's contracture	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Exostosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Intervertebral disc degeneration	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Joint range of motion decreased	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Musculoskeletal discomfort	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Osteoporosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Periarthritis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Plantar fasciitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Tendonitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Tenosynovitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Eye disorders	27	(7.4)	30	17	16	(8.4)	18	20	43	(7.7)	48	18
Diabetic retinopathy	13	(3.6)	14	8	9	(4.7)	9	10	22	(4.0)	23	9
Cataract	4	(1.1)	4	2	4	(2.1)	4	4	8	(1.4)	8	3
Macular oedema	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Angle closure glaucoma	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Arteriosclerotic retinopathy	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Blepharitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Conjunctival haemorrhage	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Conjunctival hyperaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Conjunctivitis allergic	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Diabetic eye disease	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Dry eye	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Eye inflammation	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Eyelid oedema	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Macular fibrosis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Myopia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Retinopathy haemorrhagic	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Retinopathy hypertensive	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Vision blurred	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Nervous system disorders	26	(7.1)	30	17	16	(8.4)	24	26	42	(7.6)	54	20
Headache	8	(2.2)	8	5	9	(4.7)	11	12	17	(3.1)	19	7
Dizziness	6	(1.6)	7	4	3	(1.6)	3	3	9	(1.6)	10	4
Hypoaesthesia	4	(1.1)	4	2	2	(1.0)	2	2	6	(1.1)	6	2
Diabetic neuropathy	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Neuropathy peripheral	1	(0.3)	2	1	0				1	(0.2)	2	1
Burning sensation	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Cerebral haemorrhage	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cerebral infarction	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cerebrovascular accident	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Cerebrovascular insufficiency	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Dizziness postural	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Epilepsy	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Head discomfort	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Hemiparesis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Hypoglycaemic unconsciousness	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Migraine	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Restless legs syndrome	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Sciatica	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Syncope	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Tremor	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
General disorders and administration site conditions	20	(5.5)	24	14	12	(6.3)	16	17	32	(5.8)	40	15
Chest discomfort	2	(0.5)	3	2	4	(2.1)	4	4	6	(1.1)	7	3
Malaise	2	(0.5)	3	2	2	(1.0)	2	2	4	(0.7)	5	2
Oedema peripheral	3	(0.8)	3	2	1	(0.5)	1	1	4	(0.7)	4	1
Fatigue	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Application site pain	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Asthenia	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Injection site pain	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Peripheral swelling	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Pyrexia	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Chest pain	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Face oedema	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
General symptom	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Injection site bruising	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injection site erythema	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Injection site haemorrhage	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Injection site inflammation	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Injection site mass	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Injection site pruritus	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Nodule	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Swelling	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	17	(4.7)	17	10	10	(5.2)	10	11	27	(4.9)	27	10
Dyslipidaemia	5	(1.4)	5	3	3	(1.6)	3	3	8	(1.4)	8	3
Hyperlipidaemia	5	(1.4)	5	3	3	(1.6)	3	3	8	(1.4)	8	3
Hypoglycaemia	1	(0.3)	1	1	2	(1.0)	2	2	3	(0.5)	3	1
Hyperglycaemia	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Decreased appetite	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hyperkalaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hypokalaemia	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Increased appetite	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Ketosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Investigations	16	(4.4)	17	10	6	(3.1)	6	7	22	(4.0)	23	9
Weight increased	6	(1.6)	6	3	2	(1.0)	2	2	8	(1.4)	8	3

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Urine albumin/creatinine ratio increased	3	(0.8)	3	2	0				3	(0.5)	3	1
Blood pressure increased	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Alanine aminotransferase increased	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Blood cholesterol increased	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Blood count abnormal	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Blood creatinine increased	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Blood urine present	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Electrocardiogram QT prolonged	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Electrocardiogram ST segment abnormal	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Electrocardiogram repolarisation abnormality	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Protein urine present	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Urine analysis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	10	(2.7)	10	6	9	(4.7)	9	10	19	(3.4)	19	7
Fall	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Laceration	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Ligament sprain	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Muscle strain	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Scratch	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Thermal burn	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Animal bite	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Avulsion fracture	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hand fracture	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Incorrect product storage	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Limb injury	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Medication error	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Post procedural swelling	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cardiac disorders	8	(2.2)	10	6	9	(4.7)	13	14	17	(3.1)	23	9
Palpitations	1	(0.3)	1	1	3	(1.6)	5	5	4	(0.7)	6	2
Bundle branch block right	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Ventricular extrasystoles	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Arrhythmia supraventricular	1	(0.3)	2	1	0				1	(0.2)	2	1
Angina pectoris	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Arrhythmia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Atrial fibrillation	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Atrioventricular block first degree	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Bundle branch block left	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Coronary artery stenosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Left ventricular hypertrophy	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Myocardial ischaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Supraventricular extrasystoles	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Supraventricular tachycardia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Tachycardia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	9	(2.5)	10	6	8	(4.2)	11	12	17	(3.1)	21	8
Pruritus	2	(0.5)	3	2	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	4	1
Eczema	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Dermal cyst	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Dermatitis allergic	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Erythema	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Hyperkeratosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Night sweats	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Pruritus generalised	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Psoriasis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Rash	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Skin fissures	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Skin lesion	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Urticaria	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	(1.9)	7	4	7	(3.7)	9	10	14	(2.5)	16	6
Cough	4	(1.1)	4	2	3	(1.6)	3	3	7	(1.3)	7	3
Oropharyngeal pain	1	(0.3)	1	1	2	(1.0)	2	2	3	(0.5)	3	1

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dyspnoea	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	2	2	2	(0.4)	3	1
Choking sensation	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Epistaxis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Nasal dryness	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Psychiatric disorders	6	(1.6)	6	3	4	(2.1)	4	4	10	(1.8)	10	4
Insomnia	3	(0.8)	3	2	2	(1.0)	2	2	5	(0.9)	5	2
Anxiety	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Depression	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Nightmare	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Renal and urinary disorders	9	(2.5)	9	5	0				9	(1.6)	9	3
Diabetic nephropathy	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Haematuria	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Pollakiuria	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Proteinuria	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Renal colic	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Urine odour abnormal	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Vascular disorders	6	(1.6)	6	3	3	(1.6)	3	3	9	(1.6)	9	3
Hypertension	4	(1.1)	4	2	2	(1.0)	2	2	6	(1.1)	6	2
Hot flush	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Hypertensive crisis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hypotension	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hepatobiliary disorders	3	(0.8)	3	2	4	(2.1)	5	5	7	(1.3)	8	3
Hepatic function abnormal	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Cholecystitis acute	0				1	(0.5)	2	2	1	(0.2)	2	1
Hepatic steatosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Hepatitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Liver disorder	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	6	(1.6)	6	3	1	(0.5)	1	1	7	(1.3)	7	3
Anaemia	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Thrombocytopenia	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Iron deficiency anaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Polycythaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3	(0.8)	3	2	1	(0.5)	1	1	4	(0.7)	4	1
Basal cell carcinoma	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastric cancer	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Non-small cell lung cancer metastatic	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Pituitary tumour benign	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Ear and labyrinth disorders	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ear pain	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Vertigo	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Reproductive system and breast disorders	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Balanoposthitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Erectile dysfunction	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Sexual dysfunction	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Endocrine disorders	1	(0.3)	2	1	0				1	(0.2)	2	1
Hypothyroidism	1	(0.3)	2	1	0				1	(0.2)	2	1
Congenital, familial and genetic disorders	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Type II hyperlipidaemia	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Immune system disorders	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Drug hypersensitivity	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.1.4: Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	139				139				278			
PYE	65.92				65.52				131.44			
Events	86	(61.9)	286	434	95	(68.3)	334	510	181	(65.1)	620	472
Infections and infestations	37	(26.6)	51	77	49	(35.3)	73	111	86	(30.9)	124	94
Nasopharyngitis	11	(7.9)	12	18	7	(5.0)	7	11	18	(6.5)	19	14
Upper respiratory tract infection	1	(0.7)	1	2	7	(5.0)	10	15	8	(2.9)	11	8
Urinary tract infection	3	(2.2)	4	6	5	(3.6)	5	8	8	(2.9)	9	7
Bronchitis	3	(2.2)	3	5	3	(2.2)	4	6	6	(2.2)	7	5
Gastroenteritis	1	(0.7)	1	2	3	(2.2)	3	5	4	(1.4)	4	3
Herpes zoster	1	(0.7)	1	2	3	(2.2)	3	5	4	(1.4)	4	3
Sinusitis	2	(1.4)	2	3	2	(1.4)	2	3	4	(1.4)	4	3
Influenza	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	5	8	3	(1.1)	6	5
Gastroenteritis viral	0				3	(2.2)	3	5	3	(1.1)	3	2
Respiratory tract infection viral	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Viral infection	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Tooth infection	1	(0.7)	2	3	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	3	2
Conjunctivitis	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Diverticulitis	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Ear infection	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gingivitis	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Hordeolum	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Infection	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Lower respiratory tract infection	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Onychomycosis	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Oral herpes	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Tonsillitis	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.7)	2	3	0				1	(0.4)	2	2
Abscess	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Abscess limb	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Acute sinusitis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Arthritis bacterial	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Campylobacter infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Cellulitis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Chronic sinusitis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
External ear cellulitis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Eye infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Fungal infection	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Furuncle	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Helicobacter gastritis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Herpes simplex	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Pharyngitis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Pyelonephritis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory tract infection	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Respiratory tract infection bacterial	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Rhinitis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Skin candida	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Subcutaneous abscess	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Tinea pedis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Tooth abscess	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Vaginal infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Varicella zoster virus infection	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Viral upper respiratory tract infection	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Vulvovaginal candidiasis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Gastrointestinal disorders	26	(18.7)	46	70	31	(22.3)	49	75	57	(20.5)	95	72
Diarrhoea	9	(6.5)	13	20	15	(10.8)	18	27	24	(8.6)	31	24
Nausea	6	(4.3)	6	9	4	(2.9)	4	6	10	(3.6)	10	8
Vomiting	4	(2.9)	4	6	3	(2.2)	3	5	7	(2.5)	7	5
Gastrooesophageal reflux disease	2	(1.4)	2	3	3	(2.2)	4	6	5	(1.8)	6	5
Constipation	2	(1.4)	2	3	3	(2.2)	3	5	5	(1.8)	5	4
Dyspepsia	1	(0.7)	1	2	3	(2.2)	4	6	4	(1.4)	5	4
Abdominal discomfort	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	3	5	3	(1.1)	4	3

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Abdominal pain upper	2	(1.4)	3	5	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	4	3
Toothache	1	(0.7)	2	3	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	3	2
Abdominal pain	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Abdominal pain lower	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Irritable bowel syndrome	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Barrett's oesophagus	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Dry mouth	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Flatulence	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Food poisoning	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Gastric ulcer	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Gastritis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Gingival bleeding	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Gingival pain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Glossodynia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Inguinal hernia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Oesophageal dysplasia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Pancreatitis chronic	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Peritoneal haemorrhage	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Tooth impacted	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Nervous system disorders	20	(14.4)	26	39	28	(20.1)	45	69	48	(17.3)	71	54
Headache	12	(8.6)	16	24	16	(11.5)	23	35	28	(10.1)	39	30
Dizziness	2	(1.4)	2	3	3	(2.2)	3	5	5	(1.8)	5	4
Migraine	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	4	6	3	(1.1)	5	4

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Syncope	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Head discomfort	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Neuropathy peripheral	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Paraesthesia	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Restless legs syndrome	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Tremor	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Burning sensation	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Dysgeusia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Dyskinesia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Encephalopathy	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hypertensive encephalopathy	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hypoaesthesia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Ischaemic stroke	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Lethargy	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Sciatica	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
General disorders and administration site conditions	21	(15.1)	32	49	23	(16.5)	33	50	44	(15.8)	65	49
Injection site bruising	5	(3.6)	6	9	2	(1.4)	9	14	7	(2.5)	15	11
Injection site pain	1	(0.7)	5	8	5	(3.6)	5	8	6	(2.2)	10	8
Fatigue	3	(2.2)	3	5	3	(2.2)	3	5	6	(2.2)	6	5
Chest pain	5	(3.6)	5	8	0				5	(1.8)	5	4
Influenza like illness	1	(0.7)	1	2	3	(2.2)	3	5	4	(1.4)	4	3
Oedema peripheral	1	(0.7)	1	2	3	(2.2)	3	5	4	(1.4)	4	3

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pain	2	(1.4)	2	3	2	(1.4)	2	3	4	(1.4)	4	3
Injection site reaction	3	(2.2)	3	5	0				3	(1.1)	3	2
Asthenia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Discomfort	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Inflammation	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Injection site erythema	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Injection site induration	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Injection site inflammation	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Local swelling	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Malaise	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Oedema	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Peripheral swelling	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Polyp	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Pyrexia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Soft tissue inflammation	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Swelling	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	20	(14.4)	40	61	23	(16.5)	30	46	43	(15.5)	70	53
Muscle spasms	3	(2.2)	15	23	4	(2.9)	4	6	7	(2.5)	19	14
Osteoarthritis	3	(2.2)	4	6	4	(2.9)	6	9	7	(2.5)	10	8
Pain in extremity	3	(2.2)	4	6	4	(2.9)	4	6	7	(2.5)	8	6
Back pain	0				6	(4.3)	6	9	6	(2.2)	6	5
Myalgia	2	(1.4)	5	8	2	(1.4)	2	3	4	(1.4)	7	5

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Arthralgia	2	(1.4)	2	3	2	(1.4)	2	3	4	(1.4)	4	3
Musculoskeletal pain	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Limb discomfort	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Arthritis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Flank pain	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Intervertebral disc protrusion	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Joint stiffness	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Joint swelling	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Muscular weakness	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Musculoskeletal chest pain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Musculoskeletal discomfort	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Musculoskeletal stiffness	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Rotator cuff syndrome	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Spinal pain	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Injury, poisoning and procedural complications	13	(9.4)	22	33	10	(7.2)	12	18	23	(8.3)	34	26
Incorrect dose administered	4	(2.9)	5	8	3	(2.2)	4	6	7	(2.5)	9	7
Contusion	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Wrong drug administered	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Arthropod bite	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Cartilage injury	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Chest injury	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Concussion	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Drug dispensing error	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Epicondylitis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Fall	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Head injury	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Ligament sprain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Limb injury	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Medication error	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Muscle rupture	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Patella fracture	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Post concussion syndrome	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Radius fracture	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Rib fracture	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Scratch	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Skin abrasion	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Traumatic haematoma	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Traumatic shock	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	13	(9.4)	14	21	7	(5.0)	8	12	20	(7.2)	22	17
Rash	2	(1.4)	2	3	2	(1.4)	2	3	4	(1.4)	4	3
Urticaria	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Acne	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Blister	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Dermatitis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dry skin	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Eczema	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Exfoliative rash	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Hand dermatitis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Hyperkeratosis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Lipohypertrophy	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Night sweats	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Onychoclasis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Pruritus	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Rash pruritic	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Skin disorder	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Skin ulcer	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Eye disorders	6	(4.3)	7	11	12	(8.6)	13	20	18	(6.5)	20	15
Diabetic retinopathy	2	(1.4)	2	3	3	(2.2)	3	5	5	(1.8)	5	4
Cataract	1	(0.7)	2	3	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	4	3
Chalazion	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Hypermetropia	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Vision blurred	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Cataract diabetic	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Cataract nuclear	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Eye irritation	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Maculopathy	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Retinal aneurysm	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(3.6)	5	8	11	(7.9)	13	20	16	(5.8)	18	14
Oropharyngeal pain	1	(0.7)	1	2	5	(3.6)	5	8	6	(2.2)	6	5
Cough	2	(1.4)	2	3	3	(2.2)	3	5	5	(1.8)	5	4
Dyspnoea	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Nasal congestion	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Epistaxis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Lung disorder	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Rhinorrhoea	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Cardiac disorders	4	(2.9)	6	9	9	(6.5)	9	14	13	(4.7)	15	11
Coronary artery disease	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Myocardial ischaemia	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Palpitations	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Angina unstable	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Atrial fibrillation	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Bundle branch block right	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Cardiac failure congestive	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Ischaemic cardiomyopathy	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Left ventricular hypertrophy	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Myocardial infarction	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Sinus bradycardia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Supraventricular extrasystoles	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Psychiatric disorders	4	(2.9)	4	6	8	(5.8)	12	18	12	(4.3)	16	12
Anxiety	1	(0.7)	1	2	3	(2.2)	3	5	4	(1.4)	4	3
Insomnia	0				4	(2.9)	4	6	4	(1.4)	4	3
Stress	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Confusional state	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Depression	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Generalised anxiety disorder	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Panic attack	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Sleep disorder	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Tic	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Metabolism and nutrition disorders	6	(4.3)	6	9	6	(4.3)	7	11	12	(4.3)	13	10
Dyslipidaemia	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Dehydration	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Gout	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hypercholesterolaemia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Hyperglycaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hyperkalaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hyperlipidaemia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Hypertriglyceridaemia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Hypoglycaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hypomagnesaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Polydipsia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vitamin B complex deficiency	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Renal and urinary disorders	6	(4.3)	8	12	4	(2.9)	4	6	10	(3.6)	12	9
Haematuria	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Nephrolithiasis	1	(0.7)	2	3	0				1	(0.4)	2	2
Calculus urinary	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Dysuria	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Incontinence	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Nephropathy	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Polyuria	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Renal failure	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Renal pain	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Urethral stenosis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Vascular disorders	5	(3.6)	6	9	5	(3.6)	5	8	10	(3.6)	11	8
Hypertension	3	(2.2)	4	6	1	(0.7)	1	2	4	(1.4)	5	4
Deep vein thrombosis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Diabetic vascular disorder	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Flushing	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Haematoma	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Hot flush	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Peripheral vascular disorder	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Blood and lymphatic system disorders	3	(2.2)	3	5	3	(2.2)	4	6	6	(2.2)	7	5
Anaemia	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Iron deficiency anaemia	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Leukocytosis	0				1	(0.7)	2	3	1	(0.4)	2	2
Thrombocytopenia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Surgical and medical procedures	1	(0.7)	1	2	4	(2.9)	5	8	5	(1.8)	6	5
Cyst removal	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Bone lesion excision	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Dental operation	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Dental prosthesis placement	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Removal of foreign body	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Ear and labyrinth disorders	2	(1.4)	2	3	3	(2.2)	3	5	5	(1.8)	5	4
Ear pain	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Vertigo	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Cerumen impaction	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Reproductive system and breast disorders	1	(0.7)	1	2	4	(2.9)	4	6	5	(1.8)	5	4
Erectile dysfunction	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Menorrhagia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Ovarian cyst	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Postmenopausal haemorrhage	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Vaginal discharge	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Investigations	2	(1.4)	3	5	2	(1.4)	3	5	4	(1.4)	6	5
Blood pressure increased	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	2	3	3	(1.1)	4	3
Blood pressure decreased	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Lung neoplasm malignant	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Melanocytic naevus	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Pancreatic carcinoma	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Endocrine disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hypothyroidism	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Immune system disorders	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Contrast media allergy	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.2: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Anhang 4-H.2.1: Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Adverse events and serious adverse events by severity - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	460.64				132.73				593.37			
Severity												
Number of adverse events	392	(75.7)	1770	384	110	(72.8)	555	418	502	(75.0)	2325	392
Severe	41	(7.9)	57	12	19	(12.6)	27	20	60	(9.0)	84	14
Moderate	183	(35.3)	437	95	52	(34.4)	123	93	235	(35.1)	560	94
Mild	347	(67.0)	1276	277	100	(66.2)	405	305	447	(66.8)	1681	283
Number of serious adverse events	40	(7.7)	46	10	18	(11.9)	24	18	58	(8.7)	70	12
Severe	23	(4.4)	24	5	12	(7.9)	14	11	35	(5.2)	38	6
Moderate	15	(2.9)	18	4	9	(6.0)	9	7	24	(3.6)	27	5
Mild	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.2.2: Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Adverse events and serious adverse events by severity - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	842.47				234.75				1077.22			
Severity												
Number of adverse events	421	(81.3)	2869	341	121	(80.1)	854	364	542	(81.0)	3723	346
Severe	73	(14.1)	106	13	27	(17.9)	41	17	100	(14.9)	147	14
Moderate	235	(45.4)	746	89	71	(47.0)	195	83	306	(45.7)	941	87
Mild	387	(74.7)	2017	239	112	(74.2)	618	263	499	(74.6)	2635	245
Number of serious adverse events	80	(15.4)	116	14	25	(16.6)	40	17	105	(15.7)	156	14
Severe	51	(9.8)	63	7	18	(11.9)	23	10	69	(10.3)	86	8
Moderate	31	(6.0)	42	5	13	(8.6)	14	6	44	(6.6)	56	5
Mild	11	(2.1)	11	1	3	(2.0)	3	1	14	(2.1)	14	1

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.2.3: Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Adverse events and serious adverse events by severity - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	364				191				555			
PYE	177.65				91.78				269.43			
Severity												
Number of adverse events	204	(56.0)	456	257	113	(59.2)	281	306	317	(57.1)	737	274
Severe	10	(2.7)	10	6	9	(4.7)	11	12	19	(3.4)	21	8
Moderate	63	(17.3)	117	66	32	(16.8)	54	59	95	(17.1)	171	63
Mild	166	(45.6)	329	185	97	(50.8)	216	235	263	(47.4)	545	202
Number of serious adverse events	10	(2.7)	11	6	9	(4.7)	11	12	19	(3.4)	22	8
Severe	7	(1.9)	7	4	7	(3.7)	8	9	14	(2.5)	15	6
Moderate	3	(0.8)	4	2	3	(1.6)	3	3	6	(1.1)	7	3
Mild	0				0				0			

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.2.4: Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Adverse events and serious adverse events by severity - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	139				139				278			
PYE	65.92				65.52				131.44			
Severity												
Number of adverse events	86	(61.9)	286	434	95	(68.3)	334	510	181	(65.1)	620	472
Severe	14	(10.1)	18	27	12	(8.6)	22	34	26	(9.4)	40	30
Moderate	33	(23.7)	67	102	44	(31.7)	86	131	77	(27.7)	153	116
Mild	77	(55.4)	201	305	80	(57.6)	225	343	157	(56.5)	426	324
Missing	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Number of serious adverse events	10	(7.2)	17	26	8	(5.8)	10	15	18	(6.5)	27	21
Severe	6	(4.3)	9	14	6	(4.3)	7	11	12	(4.3)	16	12
Moderate	6	(4.3)	6	9	3	(2.2)	3	5	9	(3.2)	9	7
Mild	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.3: Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „mild“

Anhang 4-H.3.1: Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	460.64				132.73				593.37			
Events	347	(67.0)	1276	277	100	(66.2)	405	305	447	(66.8)	1681	283
Infections and infestations	199	(38.4)	343	74	62	(41.1)	107	81	261	(39.0)	450	76
Nasopharyngitis	86	(16.6)	121	26	26	(17.2)	37	28	112	(16.7)	158	27
Upper respiratory tract infection	28	(5.4)	37	8	5	(3.3)	6	5	33	(4.9)	43	7
Bronchitis	25	(4.8)	29	6	6	(4.0)	7	5	31	(4.6)	36	6
Influenza	20	(3.9)	22	5	2	(1.3)	3	2	22	(3.3)	25	4
Urinary tract infection	13	(2.5)	13	3	3	(2.0)	3	2	16	(2.4)	16	3
Gastroenteritis	9	(1.7)	9	2	5	(3.3)	5	4	14	(2.1)	14	2
Rhinitis	8	(1.5)	8	2	3	(2.0)	3	2	11	(1.6)	11	2
Viral infection	9	(1.7)	9	2	1	(0.7)	2	2	10	(1.5)	11	2
Pharyngitis	6	(1.2)	6	1	4	(2.6)	4	3	10	(1.5)	10	2
Sinusitis	5	(1.0)	5	1	5	(3.3)	5	4	10	(1.5)	10	2
Respiratory tract infection	7	(1.4)	10	2	1	(0.7)	1	1	8	(1.2)	11	2
Lower respiratory tract infection	5	(1.0)	5	1	3	(2.0)	4	3	8	(1.2)	9	2
Cellulitis	4	(0.8)	4	1	2	(1.3)	2	2	6	(0.9)	6	1
Tooth infection	6	(1.2)	6	1	0				6	(0.9)	6	1
Gastroenteritis viral	3	(0.6)	4	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	6	1

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Viral upper respiratory tract infection	3	(0.6)	3	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	5	1
Herpes zoster	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Tooth abscess	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Fungal skin infection	2	(0.4)	3	1	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	4	1
Fungal infection	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Conjunctivitis	2	(0.4)	3	1	0				2	(0.3)	3	1
Cystitis	0				2	(1.3)	3	2	2	(0.3)	3	1
Diverticulitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Ear infection	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Eye infection	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Folliculitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Furuncle	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Nail infection	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Pneumonia	0				2	(1.3)	2	2	2	(0.3)	2	0
Tinea pedis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Tonsillitis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Tracheitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Vaginal infection	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Oral infection	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Acute sinusitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Arthritis infective	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chronic sinusitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Device related infection	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Erysipelas	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Febrile infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gingivitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Groin abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Helicobacter infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Herpes zoster oticus	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hordeolum	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected bite	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site cellulitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Labyrinthitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Localised infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Omphalitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Oral fungal infection	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Oral herpes	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Otitis media	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Paronychia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Periodontitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pharyngotonsillitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Postoperative wound infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyometra	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory tract infection viral	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gastrointestinal disorders	95	(18.3)	165	36	29	(19.2)	55	41	124	(18.5)	220	37
Diarrhoea	37	(7.1)	45	10	14	(9.3)	18	14	51	(7.6)	63	11
Nausea	13	(2.5)	20	4	7	(4.6)	8	6	20	(3.0)	28	5
Vomiting	11	(2.1)	13	3	6	(4.0)	6	5	17	(2.5)	19	3
Abdominal pain upper	12	(2.3)	15	3	3	(2.0)	3	2	15	(2.2)	18	3
Toothache	13	(2.5)	14	3	2	(1.3)	2	2	15	(2.2)	16	3
Abdominal pain	7	(1.4)	7	2	2	(1.3)	2	2	9	(1.3)	9	2
Abdominal discomfort	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	2	8	(1.2)	8	1
Dyspepsia	7	(1.4)	7	2	0				7	(1.0)	7	1
Constipation	5	(1.0)	6	1	1	(0.7)	1	1	6	(0.9)	7	1
Dry mouth	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Abdominal distension	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	2	3	(0.4)	3	1
Haematochezia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	2	2	2	(0.3)	3	1
Abdominal hernia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Chronic gastritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Flatulence	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Food poisoning	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Gastritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Haemorrhoids	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Inguinal hernia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Large intestine polyp	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Rectal polyp	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Oesophagitis	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Anal fissure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Apical granuloma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coeliac disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysphagia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastric polyps	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal oedema	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gingival pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hiatus hernia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperchlorhydria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	89	(17.2)	148	32	26	(17.2)	40	30	115	(17.2)	188	32
Headache	49	(9.5)	83	18	13	(8.6)	20	15	62	(9.3)	103	17
Dizziness	13	(2.5)	14	3	7	(4.6)	9	7	20	(3.0)	23	4
Sciatica	5	(1.0)	6	1	2	(1.3)	2	2	7	(1.0)	8	1
Paraesthesia	6	(1.2)	6	1	1	(0.7)	1	1	7	(1.0)	7	1
Hypoaesthesia	2	(0.4)	3	1	3	(2.0)	4	3	5	(0.7)	7	1
Carpal tunnel syndrome	5	(1.0)	6	1	0				5	(0.7)	6	1
Neuropathy peripheral	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	1
Diabetic neuropathy	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tremor	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Burning sensation	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Lethargy	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Sinus headache	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Migraine	1	(0.2)	4	1	0				1	(0.1)	4	1
Restless legs syndrome	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Balance disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carotid artery stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebrospinal fistula	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dizziness postural	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyskinesia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Loss of consciousness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nerve compression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neuralgia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Presyncope	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Transient ischaemic attack	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	85	(16.4)	128	28	28	(18.5)	44	33	113	(16.9)	172	29
Back pain	19	(3.7)	31	7	8	(5.3)	10	8	27	(4.0)	41	7
Pain in extremity	14	(2.7)	14	3	5	(3.3)	5	4	19	(2.8)	19	3
Arthralgia	14	(2.7)	16	3	4	(2.6)	4	3	18	(2.7)	20	3
Musculoskeletal pain	13	(2.5)	16	3	4	(2.6)	4	3	17	(2.5)	20	3
Muscle spasms	9	(1.7)	9	2	1	(0.7)	1	1	10	(1.5)	10	2

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Neck pain	5	(1.0)	6	1	3	(2.0)	3	2	8	(1.2)	9	2
Myalgia	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	2	8	(1.2)	8	1
Tendonitis	4	(0.8)	4	1	3	(2.0)	4	3	7	(1.0)	8	1
Osteoarthritis	3	(0.6)	3	1	3	(2.0)	3	2	6	(0.9)	6	1
Fibromyalgia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Musculoskeletal chest pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Musculoskeletal stiffness	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Rotator cuff syndrome	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Arthritis	0				1	(0.7)	2	2	1	(0.1)	2	0
Bursitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dupuytren's contracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Exostosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Flank pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Foot deformity	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gouty arthritis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Groin pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Intervertebral disc protrusion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle contracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle twitching	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Muscular weakness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteoporosis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pain in jaw	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Plantar fasciitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Rheumatoid arthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sjogren's syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal column stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal osteoarthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	73	(14.1)	96	21	22	(14.6)	40	30	95	(14.2)	136	23
Fatigue	15	(2.9)	16	3	4	(2.6)	5	4	19	(2.8)	21	4
Oedema peripheral	9	(1.7)	10	2	3	(2.0)	3	2	12	(1.8)	13	2
Injection site bruising	9	(1.7)	9	2	2	(1.3)	10	8	11	(1.6)	19	3
Injection site reaction	5	(1.0)	6	1	5	(3.3)	7	5	10	(1.5)	13	2
Injection site pain	6	(1.2)	8	2	3	(2.0)	5	4	9	(1.3)	13	2
Influenza like illness	6	(1.2)	6	1	1	(0.7)	1	1	7	(1.0)	7	1
Pyrexia	4	(0.8)	5	1	2	(1.3)	2	2	6	(0.9)	7	1
Chest pain	4	(0.8)	5	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	6	1
Asthenia	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	2	4	(0.6)	4	1
Chest discomfort	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Injection site haematoma	3	(0.6)	10	2	0				3	(0.4)	10	2
Malaise	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Peripheral swelling	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Injection site pruritus	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Application site nodule	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Cyst	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Face oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Feeling hot	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Inflammation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site erythema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site induration	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site mass	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Xerosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	56	(10.8)	84	18	19	(12.6)	27	20	75	(11.2)	111	19
Cough	29	(5.6)	31	7	8	(5.3)	10	8	37	(5.5)	41	7
Oropharyngeal pain	11	(2.1)	11	2	3	(2.0)	3	2	14	(2.1)	14	2
Respiratory tract congestion	5	(1.0)	5	1	2	(1.3)	3	2	7	(1.0)	8	1
Dyspnoea	6	(1.2)	6	1	1	(0.7)	1	1	7	(1.0)	7	1
Sinus congestion	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Upper respiratory tract congestion	2	(0.4)	3	1	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	4	1
Asthma	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Sleep apnoea syndrome	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Bronchospasm	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Chronic obstructive pulmonary disease	0				2	(1.3)	2	2	2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Epistaxis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Nasal polyps	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Productive cough	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Nasal congestion	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Allergic cough	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysphonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyspnoea exertional	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperventilation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Interstitial lung disease	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Lung disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Paranasal cyst	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pulmonary mass	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reflux laryngitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Rhinorrhoea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sneezing	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Throat irritation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Upper-airway cough syndrome	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Wheezing	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	38	(7.3)	43	9	11	(7.3)	11	8	49	(7.3)	54	9
Eczema	7	(1.4)	9	2	0				7	(1.0)	9	2
Rash	4	(0.8)	4	1	3	(2.0)	3	2	7	(1.0)	7	1

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pruritus	3	(0.6)	3	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	5	1
Dermatitis	3	(0.6)	4	1	0				3	(0.4)	4	1
Night sweats	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Blister	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hyperhidrosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Lipodystrophy acquired	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Psoriasis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Skin ulcer	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Urticaria	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Dermatitis allergic	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Dermatitis contact	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry skin	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Eczema nummular	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Hyperkeratosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ingrowing nail	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neurodermatitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pain of skin	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pruritus generalised	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rosacea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin lesion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Stasis dermatitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Telangiectasia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	30	(5.8)	40	9	10	(6.6)	12	9	40	(6.0)	52	9

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cataract	8	(1.5)	9	2	3	(2.0)	3	2	11	(1.6)	12	2
Diabetic retinopathy	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	2	8	(1.2)	8	1
Vision blurred	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	2	4	(0.6)	4	1
Astigmatism	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Retinal haemorrhage	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	2	2	2	(0.3)	3	1
Hypermetropia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Retinal aneurysm	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Glaucoma	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Cataract cortical	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Conjunctival haemorrhage	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry eye	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eczema eyelids	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Eye haemorrhage	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye irritation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Keratopathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lacrimation increased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Maculopathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Myopia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular rosacea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Photopsia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Presbyopia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinopathy hypertensive	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Visual acuity reduced	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injury, poisoning and procedural complications	32	(6.2)	36	8	6	(4.0)	6	5	38	(5.7)	42	7
Contusion	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Fall	3	(0.6)	4	1	0				3	(0.4)	4	1
Arthropod bite	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Joint injury	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Procedural pain	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Concussion	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Laceration	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Ligament sprain	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Skin abrasion	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Thermal burn	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Tooth fracture	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Wound	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Animal scratch	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Arthropod sting	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Corneal abrasion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Drug prescribing error	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Extra dose administered	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Foot fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incorrect dose administered	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Limb injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle rupture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sunburn	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Superficial injury of eye	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	30	(5.8)	32	7	6	(4.0)	6	5	36	(5.4)	38	6
Hypertension	16	(3.1)	16	3	4	(2.6)	4	3	20	(3.0)	20	3
Peripheral venous disease	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Arteriosclerosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Haematoma	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Hot flush	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Hypertensive crisis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hypotension	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Thrombophlebitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Aneurysm	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Flushing	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Systolic hypertension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Investigations	23	(4.4)	28	6	12	(7.9)	13	10	35	(5.2)	41	7
Weight increased	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
C-reactive protein increased	3	(0.6)	4	1	0				3	(0.4)	4	1
Blood pressure increased	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Blood urine present	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Blood creatinine increased	0				2	(1.3)	2	2	2	(0.3)	2	0
Blood glucose increased	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Colonoscopy	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Urine albumin/creatinine ratio increased	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Alanine aminotransferase increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Aspartate aminotransferase increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood potassium increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood uric acid increased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Brain natriuretic peptide increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac murmur	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cystogram	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram T wave abnormal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram abnormal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haemoglobin decreased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Heart rate increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hysteroscopy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
International normalised ratio increased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Lipids increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pedal pulse decreased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Prostatic specific antigen increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pulse absent	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Weight decreased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	20	(3.9)	22	5	8	(5.3)	11	8	28	(4.2)	33	6
Nephrolithiasis	3	(0.6)	5	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	6	1
Haematuria	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Urinary incontinence	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Calculus urinary	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Nephropathy	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Renal cyst	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Renal pain	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Acute kidney injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chronic kidney disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysuria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hydronephrosis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Microalbuminuria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Micturition disorder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pollakiuria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Polyuria	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Proteinuria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal failure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ureterolithiasis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Urethral dilatation	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Urinary retention	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Psychiatric disorders	22	(4.2)	24	5	5	(3.3)	6	5	27	(4.0)	30	5
Insomnia	5	(1.0)	6	1	2	(1.3)	3	2	7	(1.0)	9	2
Anxiety	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	1
Stress	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Depression	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Sleep disorder	2	(0.4)	3	1	0				2	(0.3)	3	1
Agitation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Confusional state	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mental disorder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Tic	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	17	(3.3)	21	5	5	(3.3)	6	5	22	(3.3)	27	5
Tachycardia	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	2	2	3	(0.4)	4	1
Atrial flutter	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Cardiovascular disorder	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Palpitations	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Aortic valve incompetence	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Atrial fibrillation	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Bundle branch block right	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Bundle branch block left	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Left atrial dilatation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Left ventricular hypertrophy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mitral valve incompetence	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus tachycardia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tricuspid valve incompetence	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ventricular extrasystoles	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wolff-Parkinson-White syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	14	(2.7)	15	3	4	(2.6)	4	3	18	(2.7)	19	3
Gout	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	2	3	(0.4)	3	1
Hypercholesterolaemia	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Hyperlipidaemia	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Vitamin D deficiency	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Dyslipidaemia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Decreased appetite	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dehydration	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypokalaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypomagnesaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B complex deficiency	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	12	(2.3)	15	3	2	(1.3)	2	2	14	(2.1)	17	3
Benign prostatic hyperplasia	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Erectile dysfunction	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Prostatitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Ovarian disorder	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Atrophic vulvovaginitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Prostatomegaly	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rectocele	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Uterine polyp	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	4	(0.8)	5	1	5	(3.3)	7	5	9	(1.3)	12	2
Hepatic steatosis	2	(0.4)	2	0	5	(3.3)	5	4	7	(1.0)	7	1
Cholelithiasis	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Hepatomegaly	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	4	(0.8)	4	1	4	(2.6)	4	3	8	(1.2)	8	1
Vertigo	3	(0.6)	3	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	5	1
Ear pain	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Tympanic membrane perforation	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	2	8	(1.2)	8	1
Colon adenoma	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Eye naevus	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Uterine leiomyoma	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Lipoma	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Seborrhoeic keratosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	5	(1.0)	6	1	0				5	(0.7)	6	1

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tooth extraction	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Dental implantation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Intraocular lens implant	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Anaemia	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Iron deficiency anaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocrine disorders	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Thyroid mass	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Hypothyroidism	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Immune system disorders	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	1
Hypersensitivity	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Multiple allergies	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Seasonal allergy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Congenital, familial and genetic disorders	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Atrial septal defect	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Porokeratosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.3.2: Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	842.47				234.75				1077.22			
Events	387	(74.7)	2017	239	112	(74.2)	618	263	499	(74.6)	2635	245
Infections and infestations	246	(47.5)	552	66	74	(49.0)	162	69	320	(47.8)	714	66
Nasopharyngitis	113	(21.8)	190	23	31	(20.5)	54	23	144	(21.5)	244	23
Upper respiratory tract infection	39	(7.5)	61	7	8	(5.3)	13	6	47	(7.0)	74	7
Bronchitis	36	(6.9)	46	5	11	(7.3)	12	5	47	(7.0)	58	5
Influenza	25	(4.8)	27	3	5	(3.3)	7	3	30	(4.5)	34	3
Urinary tract infection	24	(4.6)	28	3	5	(3.3)	5	2	29	(4.3)	33	3
Sinusitis	14	(2.7)	17	2	6	(4.0)	9	4	20	(3.0)	26	2
Gastroenteritis	13	(2.5)	14	2	6	(4.0)	6	3	19	(2.8)	20	2
Pharyngitis	12	(2.3)	13	2	4	(2.6)	4	2	16	(2.4)	17	2
Rhinitis	12	(2.3)	12	1	3	(2.0)	3	1	15	(2.2)	15	1
Viral infection	9	(1.7)	15	2	1	(0.7)	2	1	10	(1.5)	17	2
Cellulitis	6	(1.2)	6	1	3	(2.0)	3	1	9	(1.3)	9	1
Lower respiratory tract infection	5	(1.0)	5	1	3	(2.0)	7	3	8	(1.2)	12	1
Respiratory tract infection	7	(1.4)	11	1	1	(0.7)	1	0	8	(1.2)	12	1
Tooth infection	7	(1.4)	7	1	1	(0.7)	1	0	8	(1.2)	8	1
Gastroenteritis viral	5	(1.0)	7	1	2	(1.3)	2	1	7	(1.0)	9	1

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Viral upper respiratory tract infection	5	(1.0)	5	1	2	(1.3)	2	1	7	(1.0)	7	1
Conjunctivitis	4	(0.8)	5	1	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	6	1
Fungal skin infection	3	(0.6)	4	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	6	1
Fungal infection	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Herpes zoster	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Otitis media	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Pneumonia	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Tonsillitis	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Tooth abscess	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Cystitis	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	3	1	3	(0.4)	4	0
Furuncle	1	(0.2)	2	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	4	0
Gingivitis	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Tinea pedis	2	(0.4)	6	1	0				2	(0.3)	6	1
Diverticulitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Ear infection	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Eye infection	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Folliculitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Nail infection	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Onychomycosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Periodontitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Postoperative wound infection	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Tracheitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vaginal infection	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Wound infection	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Respiratory tract infection viral	1	(0.2)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Erysipelas	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Oral infection	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acute sinusitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Arthritis infective	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chronic sinusitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Conjunctivitis bacterial	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Device related infection	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Febrile infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal bacterial infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Groin abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Helicobacter infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Herpes zoster oticus	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hordeolum	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Impetigo	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Infected bite	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site cellulitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Labyrinthitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Laryngitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Lice infestation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Localised infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lower respiratory tract infection bacterial	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Omphalitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Oral fungal infection	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Oral herpes	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Orchitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Otitis externa	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Paronychia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Parotitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pharyngitis streptococcal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pharyngotonsillitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyometra	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinusitis bacterial	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Subcutaneous abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	116	(22.4)	218	26	37	(24.5)	69	29	153	(22.9)	287	27
Back pain	32	(6.2)	59	7	9	(6.0)	14	6	41	(6.1)	73	7
Arthralgia	20	(3.9)	25	3	7	(4.6)	9	4	27	(4.0)	34	3
Pain in extremity	17	(3.3)	18	2	6	(4.0)	6	3	23	(3.4)	24	2
Musculoskeletal pain	15	(2.9)	18	2	6	(4.0)	6	3	21	(3.1)	24	2
Osteoarthritis	13	(2.5)	13	2	4	(2.6)	4	2	17	(2.5)	17	2

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Muscle spasms	12	(2.3)	12	1	4	(2.6)	4	2	16	(2.4)	16	1
Myalgia	10	(1.9)	11	1	3	(2.0)	3	1	13	(1.9)	14	1
Neck pain	8	(1.5)	9	1	4	(2.6)	4	2	12	(1.8)	13	1
Tendonitis	5	(1.0)	5	1	3	(2.0)	5	2	8	(1.2)	10	1
Rotator cuff syndrome	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	0
Spinal osteoarthritis	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Exostosis	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Fibromyalgia	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Musculoskeletal discomfort	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Musculoskeletal stiffness	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Arthritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	2	1	2	(0.3)	3	0
Gouty arthritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	2	1	2	(0.3)	3	0
Dupuytren's contracture	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Flank pain	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Intervertebral disc degeneration	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Intervertebral disc protrusion	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Joint swelling	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Muscle twitching	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Musculoskeletal chest pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Osteoporosis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Rheumatoid arthritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Spinal column stenosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Spinal pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Arthropathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bone cyst	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bursitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Foot deformity	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Groin pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle contracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscular weakness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pain in jaw	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Plantar fasciitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Polyarthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sjogren's syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Torticollis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	120	(23.2)	227	27	32	(21.2)	75	32	152	(22.7)	302	28
Diarrhoea	44	(8.5)	59	7	14	(9.3)	18	8	58	(8.7)	77	7
Nausea	17	(3.3)	24	3	7	(4.6)	8	3	24	(3.6)	32	3
Vomiting	13	(2.5)	18	2	9	(6.0)	11	5	22	(3.3)	29	3
Abdominal pain upper	14	(2.7)	18	2	3	(2.0)	4	2	17	(2.5)	22	2
Toothache	14	(2.7)	16	2	2	(1.3)	2	1	16	(2.4)	18	2
Abdominal pain	10	(1.9)	10	1	2	(1.3)	3	1	12	(1.8)	13	1
Abdominal discomfort	8	(1.5)	8	1	3	(2.0)	3	1	11	(1.6)	11	1
Constipation	6	(1.2)	7	1	4	(2.6)	4	2	10	(1.5)	11	1
Dyspepsia	10	(1.9)	10	1	0				10	(1.5)	10	1

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Abdominal distension	5	(1.0)	5	1	2	(1.3)	2	1	7	(1.0)	7	1
Dry mouth	5	(1.0)	5	1	1	(0.7)	1	0	6	(0.9)	6	1
Flatulence	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	5	0
Gastritis	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	5	0
Gastrooesophageal reflux disease	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	3	1	4	(0.6)	5	0
Inguinal hernia	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Abdominal hernia	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Haemorrhoids	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Hiatus hernia	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Large intestine polyp	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Rectal polyp	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Haematochezia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	2	1	2	(0.3)	3	0
Chronic gastritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Food poisoning	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Gingival pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Oesophagitis	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Abdominal pain lower	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anal fissure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Apical granuloma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coeliac disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dental caries	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic enteropathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dysphagia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Enterovesical fistula	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastric polyps	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal oedema	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haemorrhoidal haemorrhage	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hyperchlorhydria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Irritable bowel syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Leukoplakia oral	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatic steatosis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Swollen tongue	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	110	(21.2)	199	24	35	(23.2)	55	23	145	(21.7)	254	24
Headache	57	(11.0)	100	12	17	(11.3)	25	11	74	(11.1)	125	12
Dizziness	18	(3.5)	20	2	8	(5.3)	10	4	26	(3.9)	30	3
Hypoaesthesia	6	(1.2)	7	1	5	(3.3)	6	3	11	(1.6)	13	1
Sciatica	6	(1.2)	7	1	4	(2.6)	4	2	10	(1.5)	11	1
Diabetic neuropathy	8	(1.5)	8	1	2	(1.3)	2	1	10	(1.5)	10	1
Paraesthesia	9	(1.7)	9	1	1	(0.7)	1	0	10	(1.5)	10	1
Carpal tunnel syndrome	5	(1.0)	6	1	0				5	(0.7)	6	1
Neuropathy peripheral	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Migraine	3	(0.6)	6	1	0				3	(0.4)	6	1
Tremor	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Lethargy	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	2	1	2	(0.3)	3	0
Burning sensation	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Carotid artery stenosis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Sinus headache	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Aphasia	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Dizziness postural	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Restless legs syndrome	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Balance disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carotid arteriosclerosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebellar syndrome	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cerebral artery stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebrospinal fistula	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervicobrachial syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dementia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyskinesia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Intercostal neuralgia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Loss of consciousness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Memory impairment	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nerve compression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neuralgia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral sensory neuropathy	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Polyneuropathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Presyncope	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sensory loss	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tension headache	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Transient ischaemic attack	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	95	(18.3)	131	16	29	(19.2)	53	23	124	(18.5)	184	17
Fatigue	19	(3.7)	20	2	6	(4.0)	7	3	25	(3.7)	27	3
Oedema peripheral	17	(3.3)	18	2	6	(4.0)	7	3	23	(3.4)	25	2
Injection site bruising	12	(2.3)	13	2	2	(1.3)	10	4	14	(2.1)	23	2
Injection site reaction	7	(1.4)	9	1	5	(3.3)	7	3	12	(1.8)	16	1
Injection site pain	6	(1.2)	8	1	3	(2.0)	5	2	9	(1.3)	13	1
Pyrexia	6	(1.2)	7	1	2	(1.3)	3	1	8	(1.2)	10	1
Influenza like illness	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	1	8	(1.2)	8	1
Peripheral swelling	4	(0.8)	4	0	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	6	1
Asthenia	3	(0.6)	4	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	6	1
Chest pain	4	(0.8)	5	1	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	6	1
Chest discomfort	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Malaise	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Pain	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Injection site haematoma	3	(0.6)	11	1	0				3	(0.4)	11	1
Cyst	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Inflammation	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Injection site pruritus	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Application site nodule	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Discomfort	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Face oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Feeling hot	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gait disturbance	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site atrophy	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injection site erythema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site haemorrhage	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injection site induration	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site mass	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injection site swelling	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Non-cardiac chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Serositis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Xerosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	79	(15.3)	124	15	23	(15.2)	36	15	102	(15.2)	160	15
Cough	35	(6.8)	40	5	9	(6.0)	14	6	44	(6.6)	54	5
Oropharyngeal pain	15	(2.9)	16	2	5	(3.3)	5	2	20	(3.0)	21	2
Dyspnoea	9	(1.7)	10	1	1	(0.7)	1	0	10	(1.5)	11	1
Respiratory tract congestion	6	(1.2)	7	1	2	(1.3)	3	1	8	(1.2)	10	1
Sleep apnoea syndrome	6	(1.2)	7	1	0				6	(0.9)	7	1
Nasal congestion	2	(0.4)	4	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	6	1
Sinus congestion	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Upper respiratory tract congestion	2	(0.4)	4	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	5	0
Asthma	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Epistaxis	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Bronchial hyperreactivity	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Bronchitis chronic	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Bronchospasm	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Dysphonia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Nasal polyps	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Productive cough	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Rhinitis allergic	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Wheezing	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Allergic bronchitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Allergic cough	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Apnoea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyspnoea exertional	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperventilation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Interstitial lung disease	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lung disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Paranasal cyst	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pulmonary congestion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pulmonary mass	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reflux laryngitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Respiratory disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rhinorrhoea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sneezing	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Throat irritation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Upper-airway cough syndrome	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye disorders	61	(11.8)	80	9	19	(12.6)	24	10	80	(12.0)	104	10
Cataract	16	(3.1)	19	2	6	(4.0)	6	3	22	(3.3)	25	2
Diabetic retinopathy	15	(2.9)	15	2	5	(3.3)	7	3	20	(3.0)	22	2
Glaucoma	5	(1.0)	6	1	0				5	(0.7)	6	1
Vision blurred	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	5	0
Astigmatism	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Dry eye	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Retinal aneurysm	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Retinopathy	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Retinal haemorrhage	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	2	1	2	(0.3)	3	0
Hypermetropia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Retinopathy hypertensive	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Keratopathy	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Blepharitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cataract cortical	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cataract subcapsular	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chalazion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Conjunctival haemorrhage	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic retinal oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eczema eyelids	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye haemorrhage	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye irritation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye swelling	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eyelid bleeding	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eyelid cyst	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eyelid ptosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lacrimation increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Macular oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Maculopathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Myopia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular hyperaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular rosacea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Open angle glaucoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Optic disc drusen	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Photopsia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Presbyopia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Visual acuity reduced	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Skin and subcutaneous tissue disorders	55	(10.6)	68	8	14	(9.3)	16	7	69	(10.3)	84	8
Rash	7	(1.4)	7	1	4	(2.6)	4	2	11	(1.6)	11	1
Eczema	8	(1.5)	10	1	0				8	(1.2)	10	1
Pruritus	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	3	1	8	(1.2)	9	1
Urticaria	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Hyperhidrosis	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Skin lesion	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Dermatitis	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Night sweats	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Psoriasis	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Skin ulcer	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Blister	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Diabetic foot	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hyperkeratosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Lipodystrophy acquired	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Dermatitis allergic	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Alopecia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatitis contact	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry skin	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eczema nummular	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Erythema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hand dermatitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertrichosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ingrowing nail	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipohypertrophy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neurodermatitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pain of skin	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pruritus generalised	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rash papular	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rosacea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin mass	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Stasis dermatitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Telangiectasia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical haematoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	55	(10.6)	59	7	12	(7.9)	14	6	67	(10.0)	73	7
Hypertension	31	(6.0)	33	4	9	(6.0)	9	4	40	(6.0)	42	4
Peripheral venous disease	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	0
Haematoma	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Flushing	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Hypotension	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Aneurysm	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Arteriosclerosis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hot flush	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Hypertensive crisis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Thrombophlebitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Aortic stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Deep vein thrombosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Femoral artery aneurysm	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral vascular disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Post thrombotic syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Systolic hypertension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	50	(9.7)	63	7	10	(6.6)	10	4	60	(9.0)	73	7
Contusion	5	(1.0)	7	1	0				5	(0.7)	7	1
Ligament sprain	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	5	0
Fall	4	(0.8)	6	1	0				4	(0.6)	6	1
Arthropod bite	2	(0.4)	3	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	5	0
Procedural pain	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Tooth fracture	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Wound	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Skin abrasion	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Joint injury	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Laceration	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Concussion	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Foot fracture	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Limb injury	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Muscle rupture	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Thermal burn	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Accidental overdose	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Animal scratch	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Arthropod sting	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Corneal abrasion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Drug prescribing error	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Epicondylitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Extra dose administered	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Foreign body	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incision site pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incorrect dose administered	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Meniscus injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle strain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rib fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Subdural haematoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sunburn	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Superficial injury of eye	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Upper limb fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wrist fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Investigations	36	(6.9)	54	6	16	(10.6)	19	8	52	(7.8)	73	7
Weight increased	8	(1.5)	8	1	1	(0.7)	1	0	9	(1.3)	9	1
Blood pressure increased	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Blood urine present	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
C-reactive protein increased	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Blood glucose increased	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Haemoglobin decreased	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Blood creatinine increased	0				2	(1.3)	3	1	2	(0.3)	3	0
Alanine aminotransferase increased	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Colonoscopy	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Electrocardiogram T wave abnormal	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Glycosylated haemoglobin increased	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Prostatic specific antigen increased	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Blood potassium increased	1	(0.2)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Blood testosterone increased	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Aspartate aminotransferase increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood cholesterol increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood potassium decreased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood triglycerides increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood uric acid increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Brain natriuretic peptide increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac murmur	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cystogram	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram QT prolonged	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram ST segment elevation	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram abnormal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eosinophil count increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematocrit increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haemoglobin increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Heart rate increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatic enzyme increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hysteroscopy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
International normalised ratio increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lipids increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pedal pulse decreased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Protein urine present	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulse absent	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Weight decreased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound healing normal	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	34	(6.6)	43	5	12	(7.9)	16	7	46	(6.9)	59	5
Haematuria	7	(1.4)	7	1	0				7	(1.0)	7	1
Nephrolithiasis	4	(0.8)	8	1	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	9	1
Nephropathy	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pollakiuria	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Renal cyst	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Renal pain	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Urinary incontinence	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Acute kidney injury	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Calculus urinary	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Dysuria	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Microalbuminuria	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Renal failure	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Urine flow decreased	1	(0.2)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Chronic kidney disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Glycosuria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hydronephrosis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Micturition disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nocturia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Polyuria	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Proteinuria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal colic	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ureterolithiasis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urethral dilatation	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urinary hesitation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urinary retention	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urinary tract disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urine odour abnormal	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Psychiatric disorders	31	(6.0)	36	4	7	(4.6)	8	3	38	(5.7)	44	4
Insomnia	8	(1.5)	9	1	4	(2.6)	5	2	12	(1.8)	14	1
Depression	7	(1.4)	8	1	0				7	(1.0)	8	1
Anxiety	7	(1.4)	7	1	0				7	(1.0)	7	1
Stress	5	(1.0)	5	1	1	(0.7)	1	0	6	(0.9)	6	1
Sleep disorder	2	(0.4)	3	0	0				2	(0.3)	3	0
Agitation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anxiety disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Confusional state	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mental disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Post-traumatic stress disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tic	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	26	(5.0)	29	3	8	(5.3)	11	5	34	(5.1)	40	4
Vitamin D deficiency	6	(1.2)	6	1	3	(2.0)	3	1	9	(1.3)	9	1
Hypercholesterolaemia	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	1	8	(1.2)	8	1
Gout	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Hyperlipidaemia	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Decreased appetite	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Dyslipidaemia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Iron deficiency	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Abnormal weight gain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dehydration	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Fluid retention	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypertriglyceridaemia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hyperuricaemia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypokalaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypomagnesaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ketosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Magnesium deficiency	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B complex deficiency	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	24	(4.6)	30	4	9	(6.0)	13	6	33	(4.9)	43	4
Atrial fibrillation	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Palpitations	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Tachycardia	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	2	1	3	(0.4)	4	0
Atrial flutter	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Cardiovascular disorder	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Angina pectoris	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Aortic valve incompetence	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Atrioventricular block first degree	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Bundle branch block right	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Mitral valve incompetence	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Myocardial ischaemia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Atrioventricular block second degree	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Bundle branch block left	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac failure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac failure congestive	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Extrasystoles	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Left atrial dilatation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Left ventricular hypertrophy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus bradycardia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus tachycardia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Tricuspid valve incompetence	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ventricular extrasystoles	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wolff-Parkinson-White syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	20	(3.9)	27	3	5	(3.3)	5	2	25	(3.7)	32	3
Benign prostatic hyperplasia	5	(1.0)	7	1	2	(1.3)	2	1	7	(1.0)	9	1
Erectile dysfunction	4	(0.8)	4	0	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	6	1
Prostatitis	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Vaginal haemorrhage	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Ovarian disorder	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Atrophic vulvovaginitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast calcifications	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gynaecomastia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Prostatomegaly	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Rectocele	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Scrotal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Scrotal swelling	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Uterine polyp	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Uterine prolapse	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	15	(2.9)	18	2	7	(4.6)	7	3	22	(3.3)	25	2
Vertigo	9	(1.7)	11	1	4	(2.6)	4	2	13	(1.9)	15	1
Ear pain	5	(1.0)	6	1	1	(0.7)	1	0	6	(0.9)	7	1
Tympanic membrane perforation	0				2	(1.3)	2	1	2	(0.3)	2	0
Vertigo positional	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	13	(2.5)	13	2	5	(3.3)	5	2	18	(2.7)	18	2
Anaemia	7	(1.4)	7	1	3	(2.0)	3	1	10	(1.5)	10	1
Iron deficiency anaemia	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Leukocytosis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Leukopenia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Macrocytosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	10	(1.9)	12	1	4	(2.6)	4	2	14	(2.1)	16	1
Tooth extraction	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	1	8	(1.2)	8	1
Tooth repair	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Cataract operation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dental implantation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Intraocular lens implant	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tenotomy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urinary calculus removal	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Uterine dilation and curettage	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10	(1.9)	11	1	3	(2.0)	3	1	13	(1.9)	14	1
Colon adenoma	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Eye naevus	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Uterine leiomyoma	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Benign neoplasm of thyroid gland	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lipoma	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Oral fibroma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Prostate cancer stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal cell carcinoma stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Seborrhoeic keratosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	4	(0.8)	6	1	8	(5.3)	11	5	12	(1.8)	17	2
Hepatic steatosis	2	(0.4)	2	0	7	(4.6)	7	3	9	(1.3)	9	1
Cholelithiasis	3	(0.6)	4	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	6	1
Hepatomegaly	0				2	(1.3)	2	1	2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Endocrine disorders	7	(1.4)	7	1	2	(1.3)	2	1	9	(1.3)	9	1
Thyroid mass	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Hypothyroidism	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Androgen deficiency	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypogonadism	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Immune system disorders	6	(1.2)	8	1	0				6	(0.9)	8	1
Hypersensitivity	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Seasonal allergy	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Multiple allergies	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Congenital, familial and genetic disorders	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Atrial septal defect	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Porokeratosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.3.3: Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	364				191				555			
PYE	177.65				91.78				269.43			
Events	166	(45.6)	329	185	97	(50.8)	216	235	263	(47.4)	545	202
Infections and infestations	84	(23.1)	108	61	50	(26.2)	78	85	134	(24.1)	186	69
Upper respiratory tract infection	37	(10.2)	46	26	23	(12.0)	29	32	60	(10.8)	75	28
Nasopharyngitis	25	(6.9)	28	16	13	(6.8)	21	23	38	(6.8)	49	18
Influenza	8	(2.2)	8	5	4	(2.1)	4	4	12	(2.2)	12	4
Gastroenteritis	5	(1.4)	5	3	0				5	(0.9)	5	2
Gingivitis	2	(0.5)	2	1	3	(1.6)	3	3	5	(0.9)	5	2
Urinary tract infection	2	(0.5)	2	1	3	(1.6)	3	3	5	(0.9)	5	2
Lung infection	1	(0.3)	1	1	2	(1.0)	2	2	3	(0.5)	3	1
Pharyngitis	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Pneumonia	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Bronchitis	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	2	2	2	(0.4)	3	1
Lower respiratory tract infection	2	(0.5)	3	2	0				2	(0.4)	3	1
Respiratory tract infection viral	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Sinusitis	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Otitis media acute	0				1	(0.5)	2	2	1	(0.2)	2	1

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Acarodermatitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Angular cheilitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cystitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Dermatophytosis of nail	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Ear infection	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Eye infection toxoplasmal	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Folliculitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Localised infection	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Periodontitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Skin infection	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Tinea infection	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Tinea manuum	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Tonsillitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Viral upper respiratory tract infection	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastrointestinal disorders	36	(9.9)	54	30	18	(9.4)	22	24	54	(9.7)	76	28
Diarrhoea	16	(4.4)	16	9	3	(1.6)	3	3	19	(3.4)	19	7
Abdominal distension	4	(1.1)	4	2	2	(1.0)	2	2	6	(1.1)	6	2
Abdominal discomfort	2	(0.5)	2	1	3	(1.6)	3	3	5	(0.9)	5	2
Toothache	2	(0.5)	2	1	3	(1.6)	3	3	5	(0.9)	5	2
Gastrooesophageal reflux disease	3	(0.8)	5	3	1	(0.5)	1	1	4	(0.7)	6	2
Nausea	2	(0.5)	3	2	2	(1.0)	2	2	4	(0.7)	5	2

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Enteritis	3	(0.8)	4	2	0				3	(0.5)	4	1
Abdominal pain	3	(0.8)	3	2	0				3	(0.5)	3	1
Chronic gastritis	3	(0.8)	3	2	0				3	(0.5)	3	1
Vomiting	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Constipation	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Abdominal pain upper	1	(0.3)	2	1	0				1	(0.2)	2	1
Mouth ulceration	0				1	(0.5)	2	2	1	(0.2)	2	1
Abdominal pain lower	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cheilitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Dyspepsia	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Enamel anomaly	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Eructation	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Flatulence	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Frequent bowel movements	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Gastritis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastritis erosive	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Intra-abdominal haematoma	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Pancreatic disorder	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Eye disorders	23	(6.3)	24	14	13	(6.8)	14	15	36	(6.5)	38	14
Diabetic retinopathy	10	(2.7)	10	6	8	(4.2)	8	9	18	(3.2)	18	7
Cataract	4	(1.1)	4	2	3	(1.6)	3	3	7	(1.3)	7	3
Macular oedema	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Conjunctival haemorrhage	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Conjunctival hyperaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Diabetic eye disease	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Dry eye	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Eye inflammation	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Eyelid oedema	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Macular fibrosis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Myopia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Retinopathy haemorrhagic	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Retinopathy hypertensive	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Vision blurred	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19	(5.2)	24	14	14	(7.3)	16	17	33	(5.9)	40	15
Pain in extremity	6	(1.6)	7	4	2	(1.0)	2	2	8	(1.4)	9	3
Back pain	5	(1.4)	5	3	3	(1.6)	3	3	8	(1.4)	8	3
Arthralgia	2	(0.5)	2	1	4	(2.1)	5	5	6	(1.1)	7	3
Muscle spasms	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Flank pain	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Musculoskeletal pain	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Myalgia	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Neck pain	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Exostosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Joint range of motion decreased	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Musculoskeletal discomfort	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Osteoporosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Tenosynovitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Nervous system disorders	20	(5.5)	20	11	12	(6.3)	16	17	32	(5.8)	36	13
Headache	7	(1.9)	7	4	7	(3.7)	8	9	14	(2.5)	15	6
Dizziness	6	(1.6)	6	3	3	(1.6)	3	3	9	(1.6)	9	3
Hypoaesthesia	4	(1.1)	4	2	1	(0.5)	1	1	5	(0.9)	5	2
Burning sensation	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Cerebrovascular insufficiency	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Diabetic neuropathy	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Dizziness postural	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Head discomfort	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Hemiparesis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Tremor	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
General disorders and administration site conditions	18	(4.9)	22	12	11	(5.8)	14	15	29	(5.2)	36	13
Chest discomfort	2	(0.5)	3	2	3	(1.6)	3	3	5	(0.9)	6	2
Malaise	2	(0.5)	3	2	2	(1.0)	2	2	4	(0.7)	5	2
Oedema peripheral	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Application site pain	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Asthenia	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Fatigue	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Injection site pain	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Peripheral swelling	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Pyrexia	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Chest pain	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
General symptom	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Injection site bruising	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Injection site erythema	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Injection site haemorrhage	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Injection site inflammation	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Injection site mass	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Injection site pruritus	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Nodule	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Swelling	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Investigations	13	(3.6)	14	8	6	(3.1)	6	7	19	(3.4)	20	7
Weight increased	4	(1.1)	4	2	2	(1.0)	2	2	6	(1.1)	6	2
Urine albumin/creatinine ratio increased	3	(0.8)	3	2	0				3	(0.5)	3	1
Blood pressure increased	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Alanine aminotransferase increased	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Blood cholesterol increased	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Blood creatinine increased	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Blood urine present	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Electrocardiogram QT prolonged	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Electrocardiogram ST segment abnormal	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Electrocardiogram repolarisation abnormality	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Protein urine present	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Urine analysis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	12	(3.3)	12	7	6	(3.1)	6	7	18	(3.2)	18	7
Dyslipidaemia	5	(1.4)	5	3	2	(1.0)	2	2	7	(1.3)	7	3
Hyperlipidaemia	5	(1.4)	5	3	2	(1.0)	2	2	7	(1.3)	7	3
Decreased appetite	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hyperglycaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hypokalaemia	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Ketosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	7	(1.9)	7	4	6	(3.1)	6	7	13	(2.3)	13	5
Laceration	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Ligament sprain	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Muscle strain	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Thermal burn	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Animal bite	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hand fracture	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Incorrect product storage	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Limb injury	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Scratch	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Cardiac disorders	5	(1.4)	5	3	7	(3.7)	10	11	12	(2.2)	15	6
Palpitations	1	(0.3)	1	1	2	(1.0)	3	3	3	(0.5)	4	1
Bundle branch block right	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Ventricular extrasystoles	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Atrial fibrillation	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Atrioventricular block first degree	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Bundle branch block left	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Left ventricular hypertrophy	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Supraventricular extrasystoles	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Supraventricular tachycardia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Tachycardia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	(1.1)	4	2	6	(3.1)	8	9	10	(1.8)	12	4
Cough	1	(0.3)	1	1	2	(1.0)	2	2	3	(0.5)	3	1
Oropharyngeal pain	1	(0.3)	1	1	2	(1.0)	2	2	3	(0.5)	3	1
Dyspnoea	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	2	2	2	(0.4)	3	1
Choking sensation	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Epistaxis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Nasal dryness	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	(1.1)	4	2	6	(3.1)	8	9	10	(1.8)	12	4
Dermal cyst	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Pruritus	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Erythema	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Hyperkeratosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Night sweats	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Psoriasis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Rash	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Skin fissures	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Skin lesion	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Vascular disorders	6	(1.6)	6	3	3	(1.6)	3	3	9	(1.6)	9	3
Hypertension	4	(1.1)	4	2	2	(1.0)	2	2	6	(1.1)	6	2
Hot flush	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Hypertensive crisis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hypotension	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Psychiatric disorders	4	(1.1)	4	2	3	(1.6)	3	3	7	(1.3)	7	3
Insomnia	2	(0.5)	2	1	2	(1.0)	2	2	4	(0.7)	4	1
Depression	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Nightmare	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Renal and urinary disorders	7	(1.9)	7	4	0				7	(1.3)	7	3
Diabetic nephropathy	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Haematuria	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Pollakiuria	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Urine odour abnormal	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hepatobiliary disorders	3	(0.8)	3	2	3	(1.6)	4	4	6	(1.1)	7	3
Hepatic function abnormal	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Cholecystitis acute	0				1	(0.5)	2	2	1	(0.2)	2	1
Hepatic steatosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Liver disorder	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	5	(1.4)	5	3	0				5	(0.9)	5	2
Anaemia	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Thrombocytopenia	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Polycythaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Ear and labyrinth disorders	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Ear pain	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Vertigo	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Reproductive system and breast disorders	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Balanoposthitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Sexual dysfunction	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Congenital, familial and genetic disorders	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Type II hyperlipidaemia	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Endocrine disorders	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hypothyroidism	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Immune system disorders	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Drug hypersensitivity	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Basal cell carcinoma	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.3.4: Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	139				139				278			
PYE	65.92				65.52				131.44			
Events	77	(55.4)	201	305	80	(57.6)	225	343	157	(56.5)	426	324
Infections and infestations	32	(23.0)	42	64	35	(25.2)	45	69	67	(24.1)	87	66
Nasopharyngitis	8	(5.8)	8	12	7	(5.0)	7	11	15	(5.4)	15	11
Upper respiratory tract infection	1	(0.7)	1	2	7	(5.0)	8	12	8	(2.9)	9	7
Urinary tract infection	3	(2.2)	4	6	4	(2.9)	4	6	7	(2.5)	8	6
Influenza	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	4	6	3	(1.1)	5	4
Bronchitis	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Herpes zoster	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Sinusitis	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Viral infection	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Conjunctivitis	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Gingivitis	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Hordeolum	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Onychomycosis	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Oral herpes	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Respiratory tract infection viral	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Tooth infection	1	(0.7)	2	3	0				1	(0.4)	2	2

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.7)	2	3	0				1	(0.4)	2	2
Abscess limb	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Acute sinusitis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Cellulitis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
External ear cellulitis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Eye infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Fungal infection	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Furuncle	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Gastroenteritis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Gastroenteritis viral	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Herpes simplex	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Lower respiratory tract infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Pharyngitis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Respiratory tract infection	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Rhinitis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Skin candida	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Subcutaneous abscess	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Tinea pedis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Tonsillitis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Tooth abscess	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Vaginal infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Viral upper respiratory tract infection	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Gastrointestinal disorders	24	(17.3)	34	52	22	(15.8)	30	46	46	(16.5)	64	49
Diarrhoea	8	(5.8)	9	14	11	(7.9)	14	21	19	(6.8)	23	17
Nausea	5	(3.6)	5	8	4	(2.9)	4	6	9	(3.2)	9	7
Constipation	2	(1.4)	2	3	2	(1.4)	2	3	4	(1.4)	4	3
Vomiting	4	(2.9)	4	6	0				4	(1.4)	4	3
Dyspepsia	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Gastrooesophageal reflux disease	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Abdominal discomfort	0				2	(1.4)	3	5	2	(0.7)	3	2
Abdominal pain lower	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Toothache	1	(0.7)	2	3	0				1	(0.4)	2	2
Abdominal pain	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Barrett's oesophagus	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Dry mouth	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Flatulence	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Gingival bleeding	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Glossodynia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Irritable bowel syndrome	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Oesophageal dysplasia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Pancreatitis chronic	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Peritoneal haemorrhage	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tooth impacted	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
General disorders and administration site conditions	14	(10.1)	17	26	21	(15.1)	29	44	35	(12.6)	46	35
Injection site bruising	4	(2.9)	5	8	2	(1.4)	8	12	6	(2.2)	13	10
Fatigue	3	(2.2)	3	5	3	(2.2)	3	5	6	(2.2)	6	5
Injection site pain	0				5	(3.6)	5	8	5	(1.8)	5	4
Influenza like illness	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Injection site reaction	3	(2.2)	3	5	0				3	(1.1)	3	2
Oedema peripheral	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Pain	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Asthenia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Discomfort	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Injection site erythema	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Injection site induration	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Injection site inflammation	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Local swelling	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Malaise	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Oedema	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Peripheral swelling	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Polyp	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Pyrexia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Swelling	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Nervous system disorders	14	(10.1)	18	27	21	(15.1)	26	40	35	(12.6)	44	33
Headache	11	(7.9)	14	21	13	(9.4)	14	21	24	(8.6)	28	21
Dizziness	2	(1.4)	2	3	3	(2.2)	3	5	5	(1.8)	5	4
Head discomfort	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Burning sensation	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Dysgeusia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Dyskinesia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Encephalopathy	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hypoaesthesia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Migraine	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Paraesthesia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Restless legs syndrome	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Syncope	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15	(10.8)	31	47	15	(10.8)	18	27	30	(10.8)	49	37
Muscle spasms	3	(2.2)	15	23	3	(2.2)	3	5	6	(2.2)	18	14
Osteoarthritis	1	(0.7)	1	2	4	(2.9)	6	9	5	(1.8)	7	5
Myalgia	1	(0.7)	4	6	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	6	5
Arthralgia	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Pain in extremity	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Limb discomfort	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Arthritis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Back pain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Flank pain	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Joint stiffness	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Joint swelling	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Musculoskeletal discomfort	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Musculoskeletal pain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Musculoskeletal stiffness	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Rotator cuff syndrome	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Spinal pain	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Injury, poisoning and procedural complications	12	(8.6)	16	24	9	(6.5)	11	17	21	(7.6)	27	21
Incorrect dose administered	3	(2.2)	4	6	3	(2.2)	4	6	6	(2.2)	8	6
Contusion	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Wrong drug administered	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Arthropod bite	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Cartilage injury	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Chest injury	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Concussion	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Epicondylitis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Fall	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Ligament sprain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Limb injury	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Muscle rupture	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Post concussion syndrome	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Rib fracture	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Scratch	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Skin abrasion	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Traumatic haematoma	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	9	(6.5)	10	15	6	(4.3)	7	11	15	(5.4)	17	13
Rash	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Urticaria	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Acne	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Blister	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Dermatitis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Dry skin	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hand dermatitis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Lipohypertrophy	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Night sweats	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Onychoclasis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Pruritus	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Rash pruritic	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Skin disorder	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Eye disorders	4	(2.9)	4	6	10	(7.2)	11	17	14	(5.0)	15	11
Diabetic retinopathy	2	(1.4)	2	3	2	(1.4)	2	3	4	(1.4)	4	3
Cataract	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chalazion	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Hypermetropia	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Vision blurred	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Cataract diabetic	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Eye irritation	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Retinal aneurysm	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	(2.9)	4	6	9	(6.5)	11	17	13	(4.7)	15	11
Oropharyngeal pain	1	(0.7)	1	2	5	(3.6)	5	8	6	(2.2)	6	5
Cough	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Dyspnoea	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Nasal congestion	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Lung disorder	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Rhinorrhoea	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Psychiatric disorders	3	(2.2)	3	5	6	(4.3)	8	12	9	(3.2)	11	8
Anxiety	1	(0.7)	1	2	3	(2.2)	3	5	4	(1.4)	4	3
Insomnia	0				4	(2.9)	4	6	4	(1.4)	4	3
Sleep disorder	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Stress	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Tic	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Metabolism and nutrition disorders	3	(2.2)	3	5	5	(3.6)	5	8	8	(2.9)	8	6
Dyslipidaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hypercholesterolaemia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Hyperglycaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hyperlipidaemia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Hypoglycaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hypomagnesaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Polydipsia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Vitamin B complex deficiency	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Vascular disorders	3	(2.2)	4	6	4	(2.9)	4	6	7	(2.5)	8	6
Hypertension	2	(1.4)	3	5	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	4	3
Diabetic vascular disorder	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Flushing	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Haematoma	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Peripheral vascular disorder	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Blood and lymphatic system disorders	3	(2.2)	3	5	3	(2.2)	4	6	6	(2.2)	7	5
Anaemia	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Iron deficiency anaemia	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Leukocytosis	0				1	(0.7)	2	3	1	(0.4)	2	2
Thrombocytopenia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cardiac disorders	2	(1.4)	2	3	4	(2.9)	4	6	6	(2.2)	6	5
Bundle branch block right	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Cardiac failure congestive	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Left ventricular hypertrophy	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Palpitations	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Sinus bradycardia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Supraventricular extrasystoles	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Renal and urinary disorders	4	(2.9)	4	6	2	(1.4)	2	3	6	(2.2)	6	5
Calculus urinary	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Haematuria	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Incontinence	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Nephropathy	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Polyuria	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Urethral stenosis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Investigations	2	(1.4)	3	5	1	(0.7)	2	3	3	(1.1)	5	4
Blood pressure increased	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	2	3	3	(1.1)	4	3
Blood pressure decreased	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Ear and labyrinth disorders	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Cerumen impaction	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Ear pain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Vertigo	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Reproductive system and breast disorders	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Erectile dysfunction	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Menorrhagia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Postmenopausal haemorrhage	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Surgical and medical procedures	0				3	(2.2)	3	5	3	(1.1)	3	2
Cyst removal	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Dental prosthesis placement	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Removal of foreign body	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Endocrine disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hypothyroidism	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Melanocytic naevus	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.4: Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „moderat“

Anhang 4-H.4.1: Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	460.64				132.73				593.37			
Events	183	(35.3)	437	95	52	(34.4)	123	93	235	(35.1)	560	94
Infections and infestations	73	(14.1)	109	24	27	(17.9)	34	26	100	(14.9)	143	24
Nasopharyngitis	23	(4.4)	25	5	4	(2.6)	4	3	27	(4.0)	29	5
Bronchitis	11	(2.1)	11	2	4	(2.6)	5	4	15	(2.2)	16	3
Upper respiratory tract infection	9	(1.7)	11	2	5	(3.3)	6	5	14	(2.1)	17	3
Gastroenteritis	8	(1.5)	8	2	4	(2.6)	4	3	12	(1.8)	12	2
Influenza	4	(0.8)	4	1	2	(1.3)	2	2	6	(0.9)	6	1
Tooth abscess	3	(0.6)	3	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	5	1
Sinusitis	3	(0.6)	4	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	5	1
Pneumonia	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	2	4	(0.6)	4	1
Viral infection	3	(0.6)	7	2	0				3	(0.4)	7	1
Cellulitis	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Urinary tract infection	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	2	3	(0.4)	3	1
Cystitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Diverticulitis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Gastroenteritis viral	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Infected bite	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Kidney infection	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pharyngitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Appendicitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye infection fungal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fungal infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Genital infection female	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gingivitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Helicobacter gastritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Herpes simplex	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Herpes zoster	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Hordeolum	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected dermal cyst	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected skin ulcer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Localised infection	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Nail infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Otitis media	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Paronychia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory tract infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory tract infection viral	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Subcutaneous abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tonsillitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tooth infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Viral upper respiratory tract infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	52	(10.0)	68	15	13	(8.6)	17	13	65	(9.7)	85	14
Back pain	5	(1.0)	7	2	4	(2.6)	5	4	9	(1.3)	12	2
Arthralgia	8	(1.5)	9	2	1	(0.7)	1	1	9	(1.3)	10	2
Musculoskeletal pain	7	(1.4)	7	2	1	(0.7)	1	1	8	(1.2)	8	1
Myalgia	6	(1.2)	6	1	0				6	(0.9)	6	1
Pain in extremity	6	(1.2)	6	1	0				6	(0.9)	6	1
Intervertebral disc protrusion	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Osteoarthritis	2	(0.4)	2	0	3	(2.0)	3	2	5	(0.7)	5	1
Muscle spasms	3	(0.6)	4	1	0				3	(0.4)	4	1
Tendonitis	3	(0.6)	4	1	0				3	(0.4)	4	1
Rheumatoid arthritis	2	(0.4)	4	1	0				2	(0.3)	4	1
Bursitis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Exostosis	0				2	(1.3)	2	2	2	(0.3)	2	0
Plantar fasciitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Arthritis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Bone disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fibromyalgia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gouty arthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Groin pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Joint swelling	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neck pain	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Periarthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rotator cuff syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal osteoarthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Synovitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tenosynovitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tenosynovitis stenosans	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	28	(5.4)	42	9	15	(9.9)	20	15	43	(6.4)	62	10
Diarrhoea	11	(2.1)	14	3	4	(2.6)	4	3	15	(2.2)	18	3
Nausea	7	(1.4)	7	2	1	(0.7)	2	2	8	(1.2)	9	2
Vomiting	4	(0.8)	4	1	3	(2.0)	4	3	7	(1.0)	8	1
Dyspepsia	3	(0.6)	3	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	5	1
Constipation	1	(0.2)	1	0	3	(2.0)	3	2	4	(0.6)	4	1
Toothache	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Abdominal pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Haemorrhoids	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Abdominal pain upper	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis ulcerative	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dental caries	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry mouth	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dysphagia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoaesthesia oral	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Irritable bowel syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Periodontal disease	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	31	(6.0)	39	8	11	(7.3)	16	12	42	(6.3)	55	9
Headache	9	(1.7)	11	2	4	(2.6)	5	4	13	(1.9)	16	3
Sciatica	4	(0.8)	4	1	2	(1.3)	2	2	6	(0.9)	6	1
Dizziness	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Migraine	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	2	4	(0.6)	4	1
Neuropathy peripheral	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	2	4	(0.6)	4	1
Cervicobrachial syndrome	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	2	3	(0.4)	3	1
Paraesthesia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Syncope	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Aphonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Balance disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Burning sensation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carpal tunnel syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Complex regional pain syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Facial paresis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ischaemic stroke	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nerve compression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neuralgia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sensory loss	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus headache	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thalamic infarction	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Transient ischaemic attack	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	29	(5.6)	39	8	3	(2.0)	3	2	32	(4.8)	42	7
Fall	8	(1.5)	10	2	0				8	(1.2)	10	2
Contusion	6	(1.2)	7	2	0				6	(0.9)	7	1
Laceration	6	(1.2)	7	2	0				6	(0.9)	7	1
Muscle strain	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Procedural pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Road traffic accident	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Chemical burn of skin	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Foot fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hand fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ligament rupture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ligament sprain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Meniscus injury	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pneumonitis chemical	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post procedural haemorrhage	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Post procedural inflammation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tooth fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vaccination complication	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	21	(4.1)	31	7	3	(2.0)	3	2	24	(3.6)	34	6
Oedema peripheral	5	(1.0)	7	2	2	(1.3)	2	2	7	(1.0)	9	2
Fatigue	5	(1.0)	10	2	0				5	(0.7)	10	2
Chest pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Asthenia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chills	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Drug intolerance	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Influenza like illness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site scar	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Malaise	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Non-cardiac chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral swelling	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyrexia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sluggishness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13	(2.5)	17	4	3	(2.0)	4	3	16	(2.4)	21	4

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cough	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	2	3	(0.4)	3	1
Oropharyngeal pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Rhinitis allergic	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Sinus congestion	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Sleep apnoea syndrome	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Upper respiratory tract congestion	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Asthma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyspnoea exertional	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary hypertension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory distress	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	11	(2.1)	16	3	2	(1.3)	3	2	13	(1.9)	19	3
Atrial fibrillation	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Angina pectoris	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Cardiac failure	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Atrial flutter	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrial thrombosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bradycardia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac failure chronic	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac failure congestive	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiopulmonary failure	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Coronary artery disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mitral valve incompetence	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tricuspid valve incompetence	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	8	(1.5)	9	2	5	(3.3)	7	5	13	(1.9)	16	3
Nephrolithiasis	3	(0.6)	3	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	5	1
Renal impairment	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Calculus urinary	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Bladder mass	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Calculus bladder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Hydronephrosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal colic	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Urethral dilatation	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Urethral stenosis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Urinary tract obstruction	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Investigations	9	(1.7)	9	2	2	(1.3)	4	3	11	(1.6)	13	2
C-reactive protein increased	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Weight increased	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Blood creatinine increased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Blood pressure decreased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood triglycerides increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood urine present	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram abnormal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Eosinophil count increased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Liver function test increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Prostatic specific antigen increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Red blood cell sedimentation rate increased	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	9	(1.7)	13	3	1	(0.7)	1	1	10	(1.5)	14	2
Hypertension	4	(0.8)	5	1	0				4	(0.6)	5	1
Flushing	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hypotension	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Aneurysm	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertensive crisis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral arterial occlusive disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Venous thrombosis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	9	(1.7)	9	2	1	(0.7)	1	1	10	(1.5)	10	2
Rash	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Ingrowing nail	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Circumoral oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatitis allergic	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Diabetic foot	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pruritus	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	6	(1.2)	6	1	3	(2.0)	3	2	9	(1.3)	9	2
Gout	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Central obesity	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Decreased appetite	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Dehydration	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypercholesterolaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperglycaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperlipidaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	7	(1.4)	7	2	0				7	(1.0)	7	1
Stress	3	(0.6)	3	1	0				3	(0.4)	3	1
Anxiety	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Depression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Insomnia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sleep disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	5	(1.0)	7	2	1	(0.7)	1	1	6	(0.9)	8	1
Diabetic retinopathy	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cataract	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Lens dislocation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Macular oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Maculopathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular hypertension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	3	(0.6)	3	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	5	1
Benign prostatic hyperplasia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Metrorrhagia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Prostatitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Prostatomegaly	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Adenocarcinoma of colon	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Basal cell carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Squamous cell carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Iron deficiency anaemia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Anaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	2	(0.4)	3	1	0				2	(0.3)	3	1
Cholelithiasis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatic steatosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post cholecystectomy syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Immune system disorders	1	(0.2)	2	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	3	1
Drug hypersensitivity	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Seasonal allergy	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	0				2	(1.3)	2	2	2	(0.3)	2	0
Vertigo	0				2	(1.3)	2	2	2	(0.3)	2	0
Congenital, familial and genetic disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrial septal defect	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carpal tunnel decompression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.4.2: Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	842.47				234.75				1077.22			
Events	235	(45.4)	746	89	71	(47.0)	195	83	306	(45.7)	941	87
Infections and infestations	107	(20.7)	195	23	36	(23.8)	54	23	143	(21.4)	249	23
Nasopharyngitis	30	(5.8)	34	4	8	(5.3)	9	4	38	(5.7)	43	4
Upper respiratory tract infection	19	(3.7)	22	3	6	(4.0)	8	3	25	(3.7)	30	3
Bronchitis	18	(3.5)	22	3	4	(2.6)	5	2	22	(3.3)	27	3
Gastroenteritis	10	(1.9)	11	1	5	(3.3)	6	3	15	(2.2)	17	2
Pneumonia	9	(1.7)	10	1	3	(2.0)	3	1	12	(1.8)	13	1
Influenza	7	(1.4)	8	1	4	(2.6)	5	2	11	(1.6)	13	1
Sinusitis	7	(1.4)	11	1	1	(0.7)	1	0	8	(1.2)	12	1
Tooth abscess	4	(0.8)	4	0	2	(1.3)	3	1	6	(0.9)	7	1
Herpes zoster	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Urinary tract infection	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	5	0
Viral infection	4	(0.8)	8	1	0				4	(0.6)	8	1
Gastroenteritis viral	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Diverticulitis	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	3	1	3	(0.4)	5	0
Kidney infection	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Cellulitis	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Ear infection	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Oral herpes	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Pharyngitis	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Tooth infection	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Infected bite	2	(0.4)	3	0	0				2	(0.3)	3	0
Cystitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Gingivitis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Helicobacter gastritis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Otitis media	0				2	(1.3)	2	1	2	(0.3)	2	0
Respiratory tract infection	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Tonsillitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Abdominal abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Appendicitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Conjunctivitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Epididymitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Erysipelas	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye infection fungal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fungal infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Genital infection female	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gingival abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Groin infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Herpes simplex	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hordeolum	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected dermal cyst	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected skin ulcer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Laryngitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Localised infection	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nail infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ophthalmic herpes simplex	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Paronychia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pharyngitis streptococcal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory tract infection viral	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin graft infection	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Subcutaneous abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Viral upper respiratory tract infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	74	(14.3)	115	14	21	(13.9)	28	12	95	(14.2)	143	13
Back pain	12	(2.3)	14	2	5	(3.3)	6	3	17	(2.5)	20	2
Arthralgia	11	(2.1)	14	2	2	(1.3)	2	1	13	(1.9)	16	1
Musculoskeletal pain	9	(1.7)	9	1	4	(2.6)	4	2	13	(1.9)	13	1
Pain in extremity	10	(1.9)	13	2	1	(0.7)	1	0	11	(1.6)	14	1
Osteoarthritis	5	(1.0)	5	1	4	(2.6)	4	2	9	(1.3)	9	1
Myalgia	8	(1.5)	10	1	0				8	(1.2)	10	1
Intervertebral disc protrusion	5	(1.0)	5	1	1	(0.7)	1	0	6	(0.9)	6	1

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Muscle spasms	4	(0.8)	5	1	0				4	(0.6)	5	0
Tendonitis	4	(0.8)	5	1	0				4	(0.6)	5	0
Rheumatoid arthritis	2	(0.4)	4	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	5	0
Bursitis	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Musculoskeletal chest pain	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Neck pain	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Plantar fasciitis	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Arthritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Arthropathy	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Exostosis	0				2	(1.3)	2	1	2	(0.3)	2	0
Flank pain	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Joint swelling	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Musculoskeletal discomfort	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Synovial cyst	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Bone disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coccydynia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Fibromyalgia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gouty arthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Groin pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Intervertebral disc disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Limb discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Periarthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rotator cuff syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Spinal osteoarthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Synovitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tenosynovitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tenosynovitis stenosans	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	46	(8.9)	58	7	14	(9.3)	19	8	60	(9.0)	77	7
Headache	11	(2.1)	13	2	5	(3.3)	6	3	16	(2.4)	19	2
Sciatica	5	(1.0)	5	1	3	(2.0)	3	1	8	(1.2)	8	1
Dizziness	6	(1.2)	8	1	1	(0.7)	1	0	7	(1.0)	9	1
Neuropathy peripheral	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	5	0
Cervicobrachial syndrome	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Migraine	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Syncope	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Carpal tunnel syndrome	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Cerebrovascular accident	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Paraesthesia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Transient ischaemic attack	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Aphonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Balance disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Burning sensation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carotid artery stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Complex regional pain syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic neuropathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Facial paresis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypoglycaemic unconsciousness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Motor neurone disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nerve compression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neuralgia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sensory disturbance	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sensory loss	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus headache	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thalamic infarction	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Tremor	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	40	(7.7)	64	8	17	(11.3)	22	9	57	(8.5)	86	8
Diarrhoea	17	(3.3)	21	2	4	(2.6)	4	2	21	(3.1)	25	2
Nausea	8	(1.5)	9	1	2	(1.3)	3	1	10	(1.5)	12	1
Vomiting	5	(1.0)	5	1	3	(2.0)	4	2	8	(1.2)	9	1
Dyspepsia	5	(1.0)	6	1	2	(1.3)	2	1	7	(1.0)	8	1
Constipation	1	(0.2)	1	0	3	(2.0)	3	1	4	(0.6)	4	0
Toothache	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Gastrooesophageal reflux disease	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Abdominal pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Abdominal pain upper	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Haemorrhoids	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Oesophagitis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Colitis ulcerative	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Crohn's disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dental caries	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry mouth	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysphagia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Food poisoning	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastric polyps	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gingival pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoaesthesia oral	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Irritable bowel syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Periodontal disease	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	38	(7.3)	51	6	9	(6.0)	9	4	47	(7.0)	60	6
Fall	8	(1.5)	10	1	4	(2.6)	4	2	12	(1.8)	14	1
Contusion	7	(1.4)	8	1	0				7	(1.0)	8	1
Laceration	7	(1.4)	8	1	0				7	(1.0)	8	1
Muscle strain	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Excoriation	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Foot fracture	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Procedural pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Road traffic accident	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tooth fracture	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Arthropod sting	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Chemical burn of skin	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Concussion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Crush injury	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hand fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Head injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incisional hernia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Joint injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ligament rupture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ligament sprain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Meniscus injury	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Muscle injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonitis chemical	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post procedural haemorrhage	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Post procedural inflammation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon rupture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vaccination complication	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	33	(6.4)	50	6	6	(4.0)	6	3	39	(5.8)	56	5
Oedema peripheral	11	(2.1)	14	2	2	(1.3)	2	1	13	(1.9)	16	1
Fatigue	8	(1.5)	13	2	1	(0.7)	1	0	9	(1.3)	14	1
Non-cardiac chest pain	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chest pain	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Pain	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Chills	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Influenza like illness	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Peripheral swelling	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Asthenia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chest discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Drug intolerance	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Inflammation	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injection site pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site scar	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Malaise	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyrexia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sluggishness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24	(4.6)	30	4	6	(4.0)	11	5	30	(4.5)	41	4
Cough	5	(1.0)	5	1	3	(2.0)	3	1	8	(1.2)	8	1
Chronic obstructive pulmonary disease	2	(0.4)	2	0	3	(2.0)	4	2	5	(0.7)	6	1
Dyspnoea	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Sleep apnoea syndrome	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Rhinitis allergic	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Upper respiratory tract congestion	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Oropharyngeal pain	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Sinus congestion	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Asthma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atelectasis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchospasm	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyspnoea exertional	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal congestion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pleural effusion	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pulmonary fibrosis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pulmonary hypertension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory distress	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	19	(3.7)	31	4	4	(2.6)	5	2	23	(3.4)	36	3
Atrial fibrillation	5	(1.0)	5	1	2	(1.3)	2	1	7	(1.0)	7	1
Coronary artery disease	6	(1.2)	6	1	0				6	(0.9)	6	1
Angina pectoris	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Cardiac failure congestive	2	(0.4)	3	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	4	0
Acute myocardial infarction	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Cardiac failure	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Acute left ventricular failure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrial flutter	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrial thrombosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Atrioventricular block	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bradycardia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac failure chronic	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiopulmonary failure	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Mitral valve incompetence	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus node dysfunction	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tricuspid valve incompetence	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	14	(2.7)	19	2	7	(4.6)	9	4	21	(3.1)	28	3
Nephrolithiasis	4	(0.8)	4	0	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	6	1
Calculus bladder	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Haematuria	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Renal colic	0				2	(1.3)	2	1	2	(0.3)	2	0
Renal impairment	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Calculus urinary	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Bladder mass	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Chronic kidney disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic nephropathy	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hydronephrosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nocturia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Proteinuria	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urethral dilatation	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urethral stenosis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Urinary hesitation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urinary retention	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urinary tract obstruction	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Investigations	15	(2.9)	15	2	5	(3.3)	7	3	20	(3.0)	22	2
C-reactive protein increased	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Electrocardiogram abnormal	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Glycosylated haemoglobin increased	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Weight increased	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Albumin urine	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood calcium decreased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood creatinine increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Blood potassium increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Blood pressure decreased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood triglycerides increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood urine present	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eosinophil count increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Glucose urine present	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Helicobacter test positive	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Liver function test increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Prostatic specific antigen increased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Red blood cell sedimentation rate increased	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Weight decreased	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	17	(3.3)	20	2	2	(1.3)	2	1	19	(2.8)	22	2
Rash	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	0
Pruritus	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Ingrowing nail	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Rash pruritic	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Circumoral oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatitis allergic	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatitis contact	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diabetic foot	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rash generalised	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin irritation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin lesion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin ulcer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	15	(2.9)	18	2	3	(2.0)	3	1	18	(2.7)	21	2
Hypercholesterolaemia	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	0
Hyperglycaemia	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gout	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Hyperkalaemia	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Central obesity	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Decreased appetite	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dehydration	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperlipidaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypokalaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Iron deficiency	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B12 deficiency	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	13	(2.5)	20	2	3	(2.0)	3	1	16	(2.4)	23	2
Hypertension	7	(1.4)	9	1	0				7	(1.0)	9	1
Flushing	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Peripheral vascular disorder	0				2	(1.3)	2	1	2	(0.3)	2	0
Hypotension	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Intermittent claudication	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Aneurysm	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Arterial insufficiency	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertensive crisis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral arterial occlusive disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Venous thrombosis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Eye disorders	10	(1.9)	12	1	5	(3.3)	5	2	15	(2.2)	17	2
Macular oedema	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Cataract	2	(0.4)	3	0	0				2	(0.3)	3	0
Diabetic retinopathy	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Maculopathy	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Conjunctivitis allergic	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye inflammation	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lens dislocation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular hypertension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal detachment	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vision blurred	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vitreous haemorrhage	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	13	(2.5)	18	2	1	(0.7)	1	0	14	(2.1)	19	2
Depression	7	(1.4)	8	1	0				7	(1.0)	8	1
Stress	4	(0.8)	5	1	0				4	(0.6)	5	0
Insomnia	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Anxiety	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sleep disorder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	5	(1.0)	6	1	3	(2.0)	3	1	8	(1.2)	9	1
Benign prostatic hyperplasia	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Prostatitis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Metrorrhagia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Prostatomegaly	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Testicular swelling	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6	(1.2)	6	1	1	(0.7)	1	0	7	(1.0)	7	1
Adenocarcinoma of colon	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Basal cell carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchioloalveolar carcinoma	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lipoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Prostate cancer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Squamous cell carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	4	(0.8)	5	1	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	7	1
Anaemia	2	(0.4)	3	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	4	0
Iron deficiency anaemia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Leukocytosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Vertigo	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Excessive cerumen production	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hepatobiliary disorders	2	(0.4)	3	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	4	0
Cholelithiasis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatic mass	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hepatic steatosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post cholecystectomy syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Immune system disorders	1	(0.2)	2	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	4	0
Drug hypersensitivity	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Hypersensitivity	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Seasonal allergy	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Carpal tunnel decompression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haemangioma removal	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Knee arthroplasty	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin operation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Congenital, familial and genetic disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrial septal defect	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocrine disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Goitre	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.4.3: Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	364				191				555			
PYE	177.65				91.78				269.43			
Events	63	(17.3)	117	66	32	(16.8)	54	59	95	(17.1)	171	63
Infections and infestations	33	(9.1)	42	24	14	(7.3)	19	21	47	(8.5)	61	23
Upper respiratory tract infection	8	(2.2)	9	5	2	(1.0)	3	3	10	(1.8)	12	4
Nasopharyngitis	6	(1.6)	7	4	2	(1.0)	3	3	8	(1.4)	10	4
Sinusitis	5	(1.4)	5	3	0				5	(0.9)	5	2
Conjunctivitis	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Gastroenteritis	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Bronchitis	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Herpes zoster	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Influenza	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Laryngitis	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Pneumonia	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Urinary tract infection	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Abscess	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Appendicitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Cellulitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Chorioretinitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Cystitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Folliculitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gingival abscess	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Labyrinthitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Localised infection	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Lower respiratory tract infection	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Lung infection	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Otitis media	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Pyelonephritis chronic	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Tonsillitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Tracheobronchitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Vulvovaginal candidiasis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17	(4.7)	19	11	2	(1.0)	2	2	19	(3.4)	21	8
Back pain	7	(1.9)	7	4	0				7	(1.3)	7	3
Myalgia	3	(0.8)	3	2	0				3	(0.5)	3	1
Intervertebral disc protrusion	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Muscle spasms	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Costochondritis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Dupuytren's contracture	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Intervertebral disc degeneration	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Pain in extremity	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Periarthritis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Plantar fasciitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Tendonitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastrointestinal disorders	8	(2.2)	9	5	6	(3.1)	7	8	14	(2.5)	16	6
Diarrhoea	3	(0.8)	3	2	3	(1.6)	3	3	6	(1.1)	6	2
Toothache	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Abdominal pain upper	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Constipation	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Crohn's disease	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Diverticulum	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Gastric polyps	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastritis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Pancreatitis chronic	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Vomiting	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Nervous system disorders	7	(1.9)	8	5	6	(3.1)	6	7	13	(2.3)	14	5
Headache	1	(0.3)	1	1	3	(1.6)	3	3	4	(0.7)	4	1
Neuropathy peripheral	1	(0.3)	2	1	0				1	(0.2)	2	1
Diabetic neuropathy	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Dizziness	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Epilepsy	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hypoaesthesia	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Migraine	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Restless legs syndrome	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Sciatica	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Syncope	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Eye disorders	6	(1.6)	6	3	4	(2.1)	4	4	10	(1.8)	10	4
Diabetic retinopathy	4	(1.1)	4	2	1	(0.5)	1	1	5	(0.9)	5	2
Angle closure glaucoma	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Arteriosclerotic retinopathy	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Blepharitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Cataract	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Conjunctivitis allergic	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	5	(1.4)	6	3	2	(1.0)	3	3	7	(1.3)	9	3
Eczema	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Dermatitis allergic	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Pruritus	1	(0.3)	2	1	0				1	(0.2)	2	1
Pruritus generalised	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Urticaria	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	5	(1.4)	5	3	2	(1.0)	2	2	7	(1.3)	7	3
Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dyslipidaemia	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Hyperglycaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hyperkalaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hyperlipidaemia	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Hypoglycaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Increased appetite	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	3	(0.8)	3	2	3	(1.6)	3	3	6	(1.1)	6	2
Fall	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Avulsion fracture	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Medication error	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Post procedural swelling	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Scratch	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Cardiac disorders	2	(0.5)	4	2	2	(1.0)	2	2	4	(0.7)	6	2
Arrhythmia supraventricular	1	(0.3)	2	1	0				1	(0.2)	2	1
Angina pectoris	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Arrhythmia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Coronary artery stenosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Palpitations	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
General disorders and administration site conditions	2	(0.5)	2	1	2	(1.0)	2	2	4	(0.7)	4	1

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chest discomfort	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Face oedema	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Fatigue	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Oedema peripheral	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	(0.8)	3	2	1	(0.5)	1	1	4	(0.7)	4	1
Cough	3	(0.8)	3	2	1	(0.5)	1	1	4	(0.7)	4	1
Investigations	3	(0.8)	3	2	0				3	(0.5)	3	1
Weight increased	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Blood count abnormal	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Psychiatric disorders	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Anxiety	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Insomnia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Renal and urinary disorders	2	(0.5)	2	1	0				2	(0.4)	2	1
Proteinuria	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Renal colic	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Iron deficiency anaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ear and labyrinth disorders	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Ear pain	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Endocrine disorders	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hypothyroidism	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hepatobiliary disorders	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Hepatitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Reproductive system and breast disorders	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Erectile dysfunction	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.4.4: Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	139				139				278			
PYE	65.92				65.52				131.44			
Events	33	(23.7)	67	102	44	(31.7)	86	131	77	(27.7)	153	116
Infections and infestations	8	(5.8)	8	12	16	(11.5)	22	34	24	(8.6)	30	23
Nasopharyngitis	4	(2.9)	4	6	0				4	(1.4)	4	3
Bronchitis	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Gastroenteritis	0				3	(2.2)	3	5	3	(1.1)	3	2
Diverticulitis	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Ear infection	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Gastroenteritis viral	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Upper respiratory tract infection	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Arthritis bacterial	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Campylobacter infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Helicobacter gastritis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Herpes zoster	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Infection	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Lower respiratory tract infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Respiratory tract infection viral	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Sinusitis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Tonsillitis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Tooth infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Urinary tract infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Varicella zoster virus infection	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Gastrointestinal disorders	5	(3.6)	11	17	13	(9.4)	18	27	18	(6.5)	29	22
Diarrhoea	3	(2.2)	3	5	4	(2.9)	4	6	7	(2.5)	7	5
Abdominal pain upper	2	(1.4)	3	5	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	4	3
Vomiting	0				3	(2.2)	3	5	3	(1.1)	3	2
Dyspepsia	0				2	(1.4)	2	3	2	(0.7)	2	2
Gastrooesophageal reflux disease	0				1	(0.7)	2	3	1	(0.4)	2	2
Abdominal discomfort	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Abdominal pain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Constipation	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Food poisoning	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Gastric ulcer	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Gastritis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Gingival pain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Inguinal hernia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Irritable bowel syndrome	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Nausea	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Toothache	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Nervous system disorders	7	(5.0)	7	11	9	(6.5)	14	21	16	(5.8)	21	16
Headache	1	(0.7)	1	2	4	(2.9)	7	11	5	(1.8)	8	6
Migraine	0				2	(1.4)	3	5	2	(0.7)	3	2
Neuropathy peripheral	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Syncope	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Hypertensive encephalopathy	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Lethargy	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Paraesthesia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Restless legs syndrome	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Sciatica	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Tremor	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	(3.6)	5	8	7	(5.0)	10	15	12	(4.3)	15	11
Back pain	0				5	(3.6)	5	8	5	(1.8)	5	4
Pain in extremity	2	(1.4)	2	3	3	(2.2)	3	5	5	(1.8)	5	4
Musculoskeletal pain	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Arthralgia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Muscular weakness	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Myalgia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
General disorders and administration site conditions	6	(4.3)	12	18	3	(2.2)	3	5	9	(3.2)	15	11
Chest pain	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Injection site bruising	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Pain	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Injection site pain	1	(0.7)	5	8	0				1	(0.4)	5	4
Inflammation	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Influenza like illness	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Oedema peripheral	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Soft tissue inflammation	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Cardiac disorders	2	(1.4)	2	3	3	(2.2)	3	5	5	(1.8)	5	4
Angina unstable	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Atrial fibrillation	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Coronary artery disease	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Myocardial ischaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Palpitations	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Metabolism and nutrition disorders	3	(2.2)	3	5	1	(0.7)	1	2	4	(1.4)	4	3
Dehydration	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Dyslipidaemia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Gout	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hypertriglyceridaemia	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(2.2)	3	5	1	(0.7)	1	2	4	(1.4)	4	3
Eczema	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Hyperkeratosis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Rash	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Skin ulcer	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Renal and urinary disorders	2	(1.4)	4	6	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	5	4
Nephrolithiasis	1	(0.7)	2	3	0				1	(0.4)	2	2
Dysuria	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Haematuria	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Renal pain	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Eye disorders	2	(1.4)	3	5	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	4	3
Cataract	1	(0.7)	2	3	0				1	(0.4)	2	2
Cataract nuclear	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Diabetic retinopathy	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Injury, poisoning and procedural complications	3	(2.2)	4	6	0				3	(1.1)	4	3
Incorrect dose administered	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Medication error	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Patella fracture	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Traumatic shock	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(0.7)	1	2	2	(1.4)	2	3	3	(1.1)	3	2
Cough	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Epistaxis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Psychiatric disorders	0				2	(1.4)	3	5	2	(0.7)	3	2
Confusional state	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Depression	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Generalised anxiety disorder	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Surgical and medical procedures	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	2	3	2	(0.7)	3	2
Bone lesion excision	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Cyst removal	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Dental operation	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Ear and labyrinth disorders	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Ear pain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Vertigo	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Vascular disorders	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Hot flush	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hypertension	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Immune system disorders	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Contrast media allergy	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Investigations	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Blood pressure decreased	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Pancreatic carcinoma	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Reproductive system and breast disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Vaginal discharge	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.5: Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „schwer“

Anhang 4-H.5.1: Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	460.64				132.73				593.37			
Events	41	(7.9)	57	12	19	(12.6)	27	20	60	(9.0)	84	14
Cardiac disorders	11	(2.1)	13	3	3	(2.0)	3	2	14	(2.1)	16	3
Acute coronary syndrome	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Atrial fibrillation	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Coronary artery disease	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Coronary artery occlusion	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Coronary artery stenosis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Myocardial infarction	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Angina unstable	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bradycardia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiomyopathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Supraventricular tachycardia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	8	(1.5)	11	2	4	(2.6)	4	3	12	(1.8)	15	3
Headache	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Migraine	1	(0.2)	4	1	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	5	1
Hypoglycaemic unconsciousness	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Neuropathy peripheral	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Carotid artery stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Carpal tunnel syndrome	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	3	(0.6)	3	1	5	(3.3)	6	5	8	(1.2)	9	2
Atypical pneumonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diverticulitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis viral	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Orchitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pneumonia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urosepsis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Vaginal infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	2	8	(1.2)	8	1
Back pain	4	(0.8)	4	1	0				4	(0.6)	4	1
Arthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neck pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pain in extremity	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Trigger finger	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	5	(1.0)	6	1	1	(0.7)	1	1	6	(0.9)	7	1
Abdominal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Abdominal pain upper	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Colitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Diarrhoea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Food poisoning	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Large intestinal ulcer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis acute	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	3	(0.6)	3	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	5	1
Chest discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fatigue	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hernia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pyrexia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Hypertensive crisis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hypotension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral vascular disorder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(0.4)	3	1	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	4	1
Cough	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry throat	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal congestion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pulmonary oedema	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	0				3	(2.0)	3	2	3	(0.4)	3	1
Hypoglycaemia	0				2	(1.3)	2	2	2	(0.3)	2	0
Gout	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Adenocarcinoma of colon	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Prostate cancer stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Diabetic retinopathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitreous haemorrhage	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Depression	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Ear and labyrinth disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vertigo	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Immune system disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypersensitivity	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Fibula fracture	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Acute kidney injury	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pruritus generalised	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Abdominoplasty	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.5.2: Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	842.47				234.75				1077.22			
Events	73	(14.1)	106	13	27	(17.9)	41	17	100	(14.9)	147	14
Cardiac disorders	23	(4.4)	27	3	4	(2.6)	5	2	27	(4.0)	32	3
Coronary artery disease	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Coronary artery stenosis	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Atrial fibrillation	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Coronary artery occlusion	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Myocardial infarction	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Acute coronary syndrome	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Acute myocardial infarction	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Bradycardia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Cardiomyopathy	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Angina unstable	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac arrest	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac failure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac failure congestive	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Myocardial ischaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Supraventricular tachycardia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ventricular fibrillation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Nervous system disorders	13	(2.5)	18	2	7	(4.6)	7	3	20	(3.0)	25	2
Headache	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	5	0
Hypoglycaemic unconsciousness	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Migraine	1	(0.2)	4	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	5	0
Carpal tunnel syndrome	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Neuropathy peripheral	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Cerebrovascular accident	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Carotid artery stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervicobrachial syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Embolic cerebral infarction	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neuralgia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Syncope	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	6	(1.2)	6	1	8	(5.3)	9	4	14	(2.1)	15	1
Pneumonia	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Atypical pneumonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diverticulitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis viral	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Meningitis listeria	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Orchitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Upper respiratory tract infection	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urinary tract infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urosepsis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vaginal infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9	(1.7)	9	1	2	(1.3)	2	1	11	(1.6)	11	1
Back pain	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Arthralgia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Arthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neck pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteoarthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pain in extremity	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pain in jaw	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Trigger finger	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	8	(1.5)	9	1	1	(0.7)	1	0	9	(1.3)	10	1
Food poisoning	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Abdominal discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Abdominal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Abdominal pain upper	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diarrhoea	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Large intestinal ulcer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis acute	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7	(1.4)	8	1	2	(1.3)	2	1	9	(1.3)	10	1
Adenocarcinoma of colon	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign neoplasm of bladder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign neoplasm of prostate	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bladder transitional cell carcinoma stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diffuse large B-cell lymphoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Invasive ductal breast carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Prostate cancer	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Prostate cancer stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Small cell lung cancer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	6	(1.2)	6	1	2	(1.3)	2	1	8	(1.2)	8	1
Chest discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Death	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fatigue	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hernia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Mucosal membrane hyperplasia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Non-cardiac chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyrexia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	(0.8)	5	1	2	(1.3)	2	1	6	(0.9)	7	1
Dyspnoea	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Cough	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry throat	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal congestion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal polyps	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary oedema	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	2	(0.4)	3	0	3	(2.0)	3	1	5	(0.7)	6	1
Hypoglycaemia	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Dehydration	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gout	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypertriglyceridaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vascular disorders	3	(0.6)	3	0	2	(1.3)	2	1	5	(0.7)	5	0
Hypertensive crisis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hypotension	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral arterial occlusive disease	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Peripheral vascular disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye disorders	2	(0.4)	3	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	4	0
Diabetic retinopathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Macular oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal haemorrhage	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitreous haemorrhage	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	3	1	3	(0.4)	4	0
Acute kidney injury	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Calculus urinary	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nephrolithiasis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urethral stenosis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Fall	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fibula fracture	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Surgical and medical procedures	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Abdominoplasty	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Inguinal hernia repair	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Depression	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Ear and labyrinth disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vertigo	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cholecystitis acute	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Immune system disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypersensitivity	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pruritus generalised	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.5.3: Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	364				191				555			
PYE	177.65				91.78				269.43			
Events	10	(2.7)	10	6	9	(4.7)	11	12	19	(3.4)	21	8
Infections and infestations	3	(0.8)	3	2	2	(1.0)	2	2	5	(0.9)	5	2
Appendicitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Diverticulitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Herpes zoster disseminated	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Tonsillitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Nervous system disorders	2	(0.5)	2	1	2	(1.0)	2	2	4	(0.7)	4	1
Cerebral haemorrhage	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cerebral infarction	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cerebrovascular accident	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hypoglycaemic unconsciousness	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastrointestinal disorders	1	(0.3)	1	1	2	(1.0)	2	2	3	(0.5)	3	1
Gastritis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Vomiting	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Gastric cancer	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Non-small cell lung cancer metastatic	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Pituitary tumour benign	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Cardiac disorders	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Myocardial ischaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Palpitations	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Hypoglycaemia	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Blood and lymphatic system disorders	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Anaemia	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Back pain	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-H.5.4: Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	139				139				278			
PYE	65.92				65.52				131.44			
Events	14	(10.1)	18	27	12	(8.6)	22	34	26	(9.4)	40	30
Infections and infestations	1	(0.7)	1	2	5	(3.6)	6	9	6	(2.2)	7	5
Abscess	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Bronchitis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Chronic sinusitis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Influenza	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Pyelonephritis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Respiratory tract infection bacterial	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Vulvovaginal candidiasis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(2.2)	4	6	2	(1.4)	2	3	5	(1.8)	6	5
Osteoarthritis	2	(1.4)	3	5	0				2	(0.7)	3	2
Intervertebral disc protrusion	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Muscle spasms	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Musculoskeletal chest pain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Nervous system disorders	1	(0.7)	1	2	3	(2.2)	5	8	4	(1.4)	6	5

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Headache	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	2	3	2	(0.7)	3	2
Ischaemic stroke	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Migraine	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Tremor	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Cardiac disorders	2	(1.4)	2	3	2	(1.4)	2	3	4	(1.4)	4	3
Coronary artery disease	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Ischaemic cardiomyopathy	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Myocardial infarction	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Myocardial ischaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
General disorders and administration site conditions	3	(2.2)	3	5	1	(0.7)	1	2	4	(1.4)	4	3
Chest pain	3	(2.2)	3	5	0				3	(1.1)	3	2
Oedema peripheral	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Injury, poisoning and procedural complications	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Drug dispensing error	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Head injury	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Radius fracture	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Gastrointestinal disorders	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Diarrhoea	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gastrooesophageal reflux disease	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Psychiatric disorders	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Panic attack	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Stress	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Eye disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Maculopathy	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Metabolism and nutrition disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hyperkalaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Lung neoplasm malignant	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Renal and urinary disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Renal failure	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Exfoliative rash	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Vascular disorders	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Deep vein thrombosis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I: Ergänzende Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Anhang 4-I.1: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA System Organ Class / Preferred Term

Anhang 4-I.1.1: Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	460.64				132.73				593.37			
Events	40	(7.7)	46	10	18	(11.9)	24	18	58	(8.7)	70	12
Cardiac disorders	13	(2.5)	13	3	5	(3.3)	6	5	18	(2.7)	19	3
Angina pectoris	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Acute coronary syndrome	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Atrial fibrillation	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Atrial flutter	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Coronary artery occlusion	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Coronary artery stenosis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Myocardial infarction	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Angina unstable	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiopulmonary failure	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Coronary artery disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Supraventricular tachycardia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	6	(1.2)	6	1	6	(4.0)	6	5	12	(1.8)	12	2
Pneumonia	0				2	(1.3)	2	2	2	(0.3)	2	0
Appendicitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atypical pneumonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cellulitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Diverticulitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis viral	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urosepsis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Vaginal infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	7	(1.4)	7	2	1	(0.7)	1	1	8	(1.2)	8	1
Carotid artery stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebrospinal fistula	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervicobrachial syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoaesthesia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemic unconsciousness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Syncope	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thalamic infarction	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	4	(0.8)	4	1	2	(1.3)	2	2	6	(0.9)	6	1
Abdominal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Dyspepsia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Large intestine polyp	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis acute	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Umbilical hernia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Adenocarcinoma of colon	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Basal cell carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Prostate cancer stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Fibula fracture	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Hand fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tooth fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Hypertensive crisis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Peripheral vascular disorder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hernia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Arthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Intervertebral disc protrusion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Calculus bladder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Nephrolithiasis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				2	(1.3)	2	2	2	(0.3)	2	0
Chronic obstructive pulmonary disease	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pulmonary oedema	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Vertigo	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Eye disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lens dislocation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Immune system disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypersensitivity	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Metabolism and nutrition disorders	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Depression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.1.2: Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	842.47				234.75				1077.22			
Events	80	(15.4)	116	14	25	(16.6)	40	17	105	(15.7)	156	14
Cardiac disorders	30	(5.8)	39	5	6	(4.0)	9	4	36	(5.4)	48	4
Coronary artery disease	6	(1.2)	6	1	0				6	(0.9)	6	1
Atrial fibrillation	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Cardiac failure congestive	3	(0.6)	4	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	5	0
Acute myocardial infarction	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Angina pectoris	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Coronary artery stenosis	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Coronary artery occlusion	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Myocardial infarction	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Acute coronary syndrome	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Atrial flutter	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Acute left ventricular failure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Angina unstable	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrioventricular block	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac arrest	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac failure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiomyopathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiopulmonary failure	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Myocardial ischaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Supraventricular tachycardia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ventricular fibrillation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	12	(2.3)	13	2	8	(5.3)	8	3	20	(3.0)	21	2
Pneumonia	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Gastroenteritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Abdominal abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Appendicitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atypical pneumonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cellulitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diverticulitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis viral	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Herpes zoster	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Meningitis listeria	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin graft infection	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urinary tract infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urosepsis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vaginal infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	14	(2.7)	15	2	3	(2.0)	3	1	17	(2.5)	18	2

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cerebrovascular accident	3	(0.6)	4	0	0				3	(0.4)	4	0
Syncope	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Cervicobrachial syndrome	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hypoglycaemic unconsciousness	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Ischaemic stroke	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Carotid artery stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebrospinal fistula	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Embolic cerebral infarction	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypoaesthesia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thalamic infarction	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	11	(2.1)	13	2	3	(2.0)	3	1	14	(2.1)	16	1
Adenocarcinoma of colon	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Prostate cancer	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Basal cell carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign neoplasm of bladder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign neoplasm of prostate	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bladder transitional cell carcinoma stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Bronchioloalveolar carcinoma	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diffuse large B-cell lymphoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Invasive ductal breast carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Prostate cancer stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal cell carcinoma stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Small cell lung cancer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	5	(1.0)	5	1	3	(2.0)	3	1	8	(1.2)	8	1
Abdominal discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Abdominal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dyspepsia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Enterovesical fistula	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Large intestine polyp	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis acute	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	6	(1.2)	6	1	1	(0.7)	1	0	7	(1.0)	7	1
Fall	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fibula fracture	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hand fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incisional hernia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Meniscus injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tooth fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	3	(0.6)	3	0	3	(2.0)	3	1	6	(0.9)	6	1
Nephrolithiasis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Calculus bladder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Calculus urinary	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urethral stenosis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urinary retention	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	(1.0)	5	1	0				5	(0.7)	5	0
Intervertebral disc protrusion	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Arthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteoarthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rotator cuff syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(0.4)	2	0	3	(2.0)	3	1	5	(0.7)	5	0
Dyspnoea	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Chronic obstructive pulmonary disease	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nasal polyps	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary oedema	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vascular disorders	2	(0.4)	2	0	3	(2.0)	3	1	5	(0.7)	5	0
Hypertensive crisis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Peripheral vascular disorder	0				2	(1.3)	2	1	2	(0.3)	2	0
Hypertension	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Death	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hernia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Non-cardiac chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	2	(0.4)	3	0	0				2	(0.3)	3	0
Lens dislocation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Macular oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal haemorrhage	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Hypoglycaemia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Blood and lymphatic system disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ear and labyrinth disorders	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vertigo	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cholecystitis acute	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Immune system disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypersensitivity	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Depression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Inguinal hernia repair	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.1.3: Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	364				191				555			
PYE	177.65				91.78				269.43			
Events	10	(2.7)	11	6	9	(4.7)	11	12	19	(3.4)	22	8
Infections and infestations	3	(0.8)	4	2	3	(1.6)	3	3	6	(1.1)	7	3
Appendicitis	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Diverticulitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastroenteritis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Herpes zoster disseminated	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Pneumonia	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Nervous system disorders	2	(0.5)	2	1	2	(1.0)	2	2	4	(0.7)	4	1
Cerebral haemorrhage	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cerebral infarction	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cerebrovascular accident	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hypoglycaemic unconsciousness	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Cardiac disorders	1	(0.3)	1	1	2	(1.0)	2	2	3	(0.5)	3	1
Coronary artery stenosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Myocardial ischaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Palpitations	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gastrointestinal disorders	2	(0.5)	2	1	1	(0.5)	1	1	3	(0.5)	3	1
Crohn's disease	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Gastric polyps	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.3)	1	1	2	(1.0)	2	2	3	(0.5)	3	1
Hypoglycaemia	1	(0.3)	1	1	2	(1.0)	2	2	3	(0.5)	3	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Gastric cancer	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Non-small cell lung cancer metastatic	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.1.4: Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	139				139				278			
PYE	65.92				65.52				131.44			
Events	10	(7.2)	17	26	8	(5.8)	10	15	18	(6.5)	27	21
General disorders and administration site conditions	5	(3.6)	5	8	0				5	(1.8)	5	4
Chest pain	4	(2.9)	4	6	0				4	(1.4)	4	3
Polyp	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Cardiac disorders	3	(2.2)	4	6	1	(0.7)	1	2	4	(1.4)	5	4
Coronary artery disease	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Angina unstable	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Myocardial infarction	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Myocardial ischaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Infections and infestations	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Arthritis bacterial	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Campylobacter infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Varicella zoster virus infection	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Osteoarthritis	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Musculoskeletal chest pain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Gastrointestinal disorders	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Gastrooesophageal reflux disease	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Peritoneal haemorrhage	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Head injury	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Traumatic shock	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.7)	1	2	1	(0.7)	1	2	2	(0.7)	2	2
Lung neoplasm malignant	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Pancreatic carcinoma	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Metabolism and nutrition disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hyperkalaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Nervous system disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Ischaemic stroke	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Renal and urinary disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Renal failure	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Epistaxis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Vascular disorders	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Deep vein thrombosis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.2: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Anhang 4-I.2.1: Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

siehe Anhang 4-H.2.1

Anhang 4-I.2.2: Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

siehe Anhang 4-H.2.2

Anhang 4-I.2.3: Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

siehe Anhang 4-H.2.3

Anhang 4-I.2.4: Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

siehe Anhang 4-H.2.4

Anhang 4-I.3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „mild“

Anhang 4-I.3.1: Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Mild serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	460.64				132.73				593.37			
Events	4	(0.8)	4	1	1	(0.7)	1	1	5	(0.7)	5	1
Nervous system disorders	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Cerebrospinal fistula	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoaesthesia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Atrial flutter	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Large intestine polyp	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nephrolithiasis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.3.2: Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Mild serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	842.47				234.75				1077.22			
Events	11	(2.1)	11	1	3	(2.0)	3	1	14	(2.1)	14	1
Cardiac disorders	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Atrial flutter	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac failure congestive	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Enterovesical fistula	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Large intestine polyp	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Cerebrospinal fistula	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoaesthesia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Mild serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Meniscus injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rotator cuff syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal cell carcinoma stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nephrolithiasis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypertension	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.3.3: Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Mild serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

There is no data for this table

Anhang 4-I.3.4: Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Mild serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	139				139				278			
PYE	65.92				65.52				131.44			
Events	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Gastrointestinal disorders	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Peritoneal haemorrhage	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
General disorders and administration site conditions	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Polyp	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.4: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „moderat“

Anhang 4-I.4.1: Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	460.64				132.73				593.37			
Events	15	(2.9)	18	4	9	(6.0)	9	7	24	(3.6)	27	5
Cardiac disorders	4	(0.8)	4	1	2	(1.3)	2	2	6	(0.9)	6	1
Angina pectoris	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Atrial fibrillation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrial flutter	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiopulmonary failure	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	3	(0.6)	3	1	2	(1.3)	2	2	5	(0.7)	5	1
Appendicitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cellulitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pneumonia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	3	(0.6)	3	1	1	(0.7)	1	1	4	(0.6)	4	1
Cervicobrachial syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Syncope	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thalamic infarction	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gastrointestinal disorders	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Dyspepsia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Hand fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tooth fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Adenocarcinoma of colon	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Basal cell carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Vertigo	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Eye disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lens dislocation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Intervertebral disc protrusion	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Renal and urinary disorders	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Calculus bladder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Chronic obstructive pulmonary disease	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.4.2: Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	842.47				234.75				1077.22			
Events	31	(6.0)	42	5	13	(8.6)	14	6	44	(6.6)	56	5
Cardiac disorders	12	(2.3)	15	2	4	(2.6)	4	2	16	(2.4)	19	2
Angina pectoris	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Atrial fibrillation	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Coronary artery disease	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Cardiac failure congestive	1	(0.2)	2	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	3	0
Acute myocardial infarction	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Acute left ventricular failure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrial flutter	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrioventricular block	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiopulmonary failure	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	7	(1.4)	7	1	3	(2.0)	3	1	10	(1.5)	10	1
Gastroenteritis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Pneumonia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Abdominal abscess	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Appendicitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cellulitis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Herpes zoster	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Skin graft infection	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	6	(1.2)	6	1	1	(0.7)	1	0	7	(1.0)	7	1
Cerebrovascular accident	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Syncope	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Cervicobrachial syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thalamic infarction	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4	(0.8)	4	0	1	(0.7)	1	0	5	(0.7)	5	0
Adenocarcinoma of colon	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Basal cell carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchioloalveolar carcinoma	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Prostate cancer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	4	(0.8)	4	0	0				4	(0.6)	4	0
Hand fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incisional hernia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle injury	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tooth fracture	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gastrointestinal disorders	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Dyspepsia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Intervertebral disc protrusion	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Renal and urinary disorders	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Calculus bladder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urinary retention	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vertigo	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lens dislocation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chronic obstructive pulmonary disease	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Peripheral vascular disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.4.3: Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	364				191				555			
PYE	177.65				91.78				269.43			
Events	3	(0.8)	4	2	3	(1.6)	3	3	6	(1.1)	7	3
Infections and infestations	1	(0.3)	2	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	3	1
Appendicitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastroenteritis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Pneumonia	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Gastrointestinal disorders	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Crohn's disease	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Gastric polyps	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Cardiac disorders	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Coronary artery stenosis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hypoglycaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.4.4: Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	139				139				278			
PYE	65.92				65.52				131.44			
Events	6	(4.3)	6	9	3	(2.2)	3	5	9	(3.2)	9	7
Infections and infestations	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Arthritis bacterial	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Campylobacter infection	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Varicella zoster virus infection	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Cardiac disorders	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Angina unstable	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Coronary artery disease	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
General disorders and administration site conditions	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Chest pain	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Traumatic shock	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Pancreatic carcinoma	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Epistaxis	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „schwer“

Anhang 4-I.5.1: Studie NN1250-3579 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	460.64				132.73				593.37			
Events	23	(4.4)	24	5	12	(7.9)	14	11	35	(5.2)	38	6
Cardiac disorders	9	(1.7)	9	2	3	(2.0)	3	2	12	(1.8)	12	2
Acute coronary syndrome	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Coronary artery occlusion	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Coronary artery stenosis	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Myocardial infarction	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Angina unstable	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atrial fibrillation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coronary artery disease	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Supraventricular tachycardia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	3	(0.6)	3	1	4	(2.6)	4	3	7	(1.0)	7	1
Atypical pneumonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diverticulitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis viral	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pneumonia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urosepsis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Vaginal infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gastrointestinal disorders	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Abdominal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pancreatitis acute	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Adenocarcinoma of colon	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Prostate cancer stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	1	3	(0.4)	3	1
Hypertensive crisis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Peripheral vascular disorder	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	1	2	(0.3)	2	0
Chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hernia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Carotid artery stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemic unconsciousness	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Immune system disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypersensitivity	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Fibula fracture	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemia	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Arthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Depression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0
Pulmonary oedema	0				1	(0.7)	1	1	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.5.2: Studie NN1250-3643 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	518				151				669			
PYE	842.47				234.75				1077.22			
Events	51	(9.8)	63	7	18	(11.9)	23	10	69	(10.3)	86	8
Cardiac disorders	21	(4.1)	23	3	4	(2.6)	4	2	25	(3.7)	27	3
Coronary artery stenosis	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Coronary artery disease	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Coronary artery occlusion	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Myocardial infarction	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.4)	3	0
Acute coronary syndrome	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Acute myocardial infarction	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Atrial fibrillation	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Angina unstable	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac arrest	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac failure	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac failure congestive	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiomyopathy	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Myocardial ischaemia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Supraventricular tachycardia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ventricular fibrillation	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	5	(1.0)	5	1	5	(3.3)	5	2	10	(1.5)	10	1

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Atypical pneumonia	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diverticulitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis viral	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Meningitis listeria	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pneumonia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urinary tract infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urosepsis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vaginal infection	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7	(1.4)	8	1	2	(1.3)	2	1	9	(1.3)	10	1
Adenocarcinoma of colon	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign neoplasm of bladder	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign neoplasm of prostate	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bladder transitional cell carcinoma stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diffuse large B-cell lymphoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Invasive ductal breast carcinoma	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Prostate cancer	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Prostate cancer stage I	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Small cell lung cancer	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	6	(1.2)	7	1	2	(1.3)	2	1	8	(1.2)	9	1
Hypoglycaemic unconsciousness	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Cerebrovascular accident	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Carotid artery stenosis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervicobrachial syndrome	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Embolic cerebral infarction	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Syncope	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Abdominal discomfort	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Abdominal pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pancreatitis acute	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	3	(0.6)	3	0	1	(0.7)	1	0	4	(0.6)	4	0
Chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Death	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hernia	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Non-cardiac chest pain	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(0.4)	2	0	2	(1.3)	2	1	4	(0.6)	4	0
Dyspnoea	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Nasal polyps	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary oedema	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	1	(0.2)	1	0	2	(1.3)	2	1	3	(0.4)	3	0
Calculus urinary	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nephrolithiasis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urethral stenosis	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	2	(0.4)	2	0	1	(0.7)	1	0	3	(0.4)	3	0
Hypertensive crisis	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Peripheral vascular disorder	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Fall	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fibula fracture	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0
Hypoglycaemia	1	(0.2)	1	0	1	(0.7)	1	0	2	(0.3)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3579-3643 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.3)	2	0
Arthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteoarthritis	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Macular oedema	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal haemorrhage	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cholecystitis acute	0				1	(0.7)	1	0	1	(0.1)	1	0
Immune system disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypersensitivity	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Depression	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Inguinal hernia repair	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3579-3643.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.5.3: Studie NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Subpopulation)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	364				191				555			
PYE	177.65				91.78				269.43			
Events	7	(1.9)	7	4	7	(3.7)	8	9	14	(2.5)	15	6
Infections and infestations	2	(0.5)	2	1	2	(1.0)	2	2	4	(0.7)	4	1
Appendicitis	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Diverticulitis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Herpes zoster disseminated	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Nervous system disorders	2	(0.5)	2	1	2	(1.0)	2	2	4	(0.7)	4	1
Cerebral haemorrhage	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cerebral infarction	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Cerebrovascular accident	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Hypoglycaemic unconsciousness	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Cardiac disorders	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Myocardial ischaemia	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Palpitations	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs - treatment emergent - NN1250-3587 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypoglycaemia	0				2	(1.0)	2	2	2	(0.4)	2	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.3)	1	1	1	(0.5)	1	1	2	(0.4)	2	1
Gastric cancer	0				1	(0.5)	1	1	1	(0.2)	1	0
Non-small cell lung cancer metastatic	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastrointestinal disorders	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0
Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.3)	1	1	0				1	(0.2)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3587.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Anhang 4-I.5.4: Studie NN1250-3672 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	139				139				278			
PYE	65.92				65.52				131.44			
Events	6	(4.3)	9	14	6	(4.3)	7	11	12	(4.3)	16	12
Cardiac disorders	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Coronary artery disease	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Myocardial infarction	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Myocardial ischaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
General disorders and administration site conditions	3	(2.2)	3	5	0				3	(1.1)	3	2
Chest pain	3	(2.2)	3	5	0				3	(1.1)	3	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(1.4)	2	3	1	(0.7)	1	2	3	(1.1)	3	2
Osteoarthritis	2	(1.4)	2	3	0				2	(0.7)	2	2
Musculoskeletal chest pain	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Gastrointestinal disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Gastrooesophageal reflux disease	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - >=2 OADs and metformin - treatment emergent - NN1250-3672 - summary - safety analysis set

	IDeg 200 U/mL OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injury, poisoning and procedural complications	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Head injury	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Metabolism and nutrition disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Hyperkalaemia	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Lung neoplasm malignant	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Nervous system disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Ischaemic stroke	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Renal and urinary disorders	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Renal failure	0				1	(0.7)	1	2	1	(0.4)	1	1
Vascular disorders	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1
Deep vein thrombosis	1	(0.7)	1	2	0				1	(0.4)	1	1

Data is based on the trial NN1250-3672.
N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)