

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec (Tresiba®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4B

Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	40
Abkürzungsverzeichnis	50
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	54
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	55
4.2 Methodik.....	74
4.2.1 Fragestellung.....	74
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	75
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	76
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	77
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	77
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	78
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	79
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	80
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	81
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	81
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	82
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika der Studienpopulationen.....	82
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte.....	83
4.2.5.2.3 Statistische Methoden.....	105
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	107
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	110
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	112
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	115
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	117
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	117
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	128
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	130
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	137
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	180
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	182
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	186
4.3.1.3.1.1 Anzahl der Todesfälle – RCT.....	186

4.3.1.3.1.1.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Anzahl der Todesfälle“	198
4.3.1.3.1.2	Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität – RCT	199
4.3.1.3.1.2.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“	217
4.3.1.3.1.3	Änderung des HbA _{1c} -Wertes – RCT	218
4.3.1.3.1.3.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (MWD)	240
4.3.1.3.1.4	Gesundheitszustand mittels TRIM-D – RCT	242
4.3.1.3.1.4.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D“	250
4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – RCT	252
4.3.1.3.1.5.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36“	267
4.3.1.3.1.6	Hypoglykämien	269
4.3.1.3.1.6.1	Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber – RCT	269
4.3.1.3.1.6.1.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“	309
4.3.1.3.1.6.2	Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich – RCT	311
4.3.1.3.1.6.2.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“	352
4.3.1.3.1.6.3	Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt – RCT	354
4.3.1.3.1.6.3.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“	395
4.3.1.3.1.6.4	Schwere Hypoglykämien – RCT	397
4.3.1.3.1.6.4.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“	469
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT	470
4.3.1.3.1.7.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“	479
4.3.1.3.1.8	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	480
4.3.1.3.1.8.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	495
4.3.1.3.1.9	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT	496
4.3.1.3.1.9.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“	511
4.3.1.3.1.10	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	512
4.3.1.3.1.10.1	Allergische Reaktion – RCT	512
4.3.1.3.1.10.1.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Allergische Reaktion“ ..	521
4.3.1.3.1.10.2	Reaktionen an der Injektionsstelle – RCT	522
4.3.1.3.1.10.2.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“	531
4.3.1.3.1.10.3	Lipodystrophie – RCT	532
4.3.1.3.1.10.3.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Lipodystrophie“	541

4.3.1.3.1.10.4	Peripheres Ödem – RCT.....	542
4.3.1.3.1.10.4.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Peripheres Ödem“	551
4.3.1.3.1.10.5	Neoplasien – RCT	552
4.3.1.3.1.10.5.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Neoplasien“.....	561
4.3.1.3.1.10.6	Medikationsfehler – RCT	562
4.3.1.3.1.10.6.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Medikationsfehler“	571
4.3.1.3.1.10.7	Diabetische Retinopathie – RCT	572
4.3.1.3.1.10.7.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Diabetische Retinopathie“	581
4.3.1.3.1.10.8	Periphere Neuropathie – RCT	582
4.3.1.3.1.10.8.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Periphere Neuropathie“	591
4.3.1.3.1.10.9	Hyperglykämie – RCT.....	592
4.3.1.3.1.10.9.1	Meta-Analyse zum Endpunkt „Hyperglykämie“.....	601
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	602
4.3.1.3.2.1	Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	605
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3582 (CSR- Population).....	610
4.3.1.3.2.3	Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	617
4.3.1.3.2.4	Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3667 (CSR- Population).....	622
4.3.1.3.2.5	Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie- Metformin-Subpopulation).....	626
4.3.1.3.2.6	Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3668 (Insulin- vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	631
4.3.1.3.2.7	Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	642
4.3.1.3.2.8	Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3998 (Monotherapie- Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	647
4.3.1.3.2.9	Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen.....	652
4.3.1.3.2.10	Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen	657
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	664
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	674

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	674
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	674
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	674
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	675
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	675
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	677
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	678
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	678
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	678
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	679
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	679
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	680
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	681
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	681
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	681
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	681
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	681
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	682
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	682
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	683
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	683
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	685
4.4.2.1	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	686
4.4.2.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	687
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	695
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	695
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	695
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	695
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	696
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	696
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	697
4.7	Referenzliste.....	698
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		709
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		713
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		716
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		718
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		813

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	868
Anhang 4-G : Ergebnisse zu den Komponenten des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien“ aus Studie NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1050
Anhang 4-G.1 : Schwere Hypoglykämien (SUE) aus Studie NN1250-3998.....	1051
Anhang 4-G.2 : Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) aus Studie NN1250-3998.....	1059
Anhang 4-G.3 : Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) aus Studie NN1250-3998.....	1067
Anhang 4-G.4 : Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) aus Studie NN1250-3998	1075
Anhang 4-H : Ergebnisse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998.....	1083
Anhang 4-I : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	1102
Anhang 4-I.1 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Allergische Reaktion ...	1103
Anhang 4-I.2 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Reaktionen an der Injektionsstelle	1104
Anhang 4-I.3 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Lipodystrophie.....	1107
Anhang 4-I.4 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Peripheres Ödem	1108
Anhang 4-I.5 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Neoplasien	1109
Anhang 4-I.6 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Medikationsfehler.....	1129
Anhang 4-I.7 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Diabetische Retinopathie	1130
Anhang 4-I.8 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Periphere Neuropathie..	1131
Anhang 4-I.9 : Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Hyperglykämie	1132
Anhang 4-J : Ergänzende Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	1133
Anhang 4-J.1 : Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA System Organ Class/Preferred Term	1134
Anhang 4-J.1.1 : Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	1134
Anhang 4-J.1.2 : Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	1169
Anhang 4-J.1.3 : Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	1210
Anhang 4-J.1.4 : Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1216
Anhang 4-J.2 : Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad	1234
Anhang 4-J.2.1 : Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	1234
Anhang 4-J.2.2 : Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	1235
Anhang 4-J.2.3 : Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	1236
Anhang 4-J.2.4 : Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1237
Anhang 4-J.3 : Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „mild“.....	1238
Anhang 4-J.3.1 : Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	1238
Anhang 4-J.3.2 : Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	1265
Anhang 4-J.3.3 : Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	1295
Anhang 4-J.3.4 : Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1300

Anhang 4-J.4 : Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „moderat“	1312
Anhang 4-J.4.1 : Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	1312
Anhang 4-J.4.2 : Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	1332
Anhang 4-J.4.3 : Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie- Metformin-Subpopulation).....	1355
Anhang 4-J.4.4 : Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1359
Anhang 4-J.5 : Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „schwer“.....	1370
Anhang 4-J.5.1 : Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	1370
Anhang 4-J.5.2 : Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	1379
Anhang 4-J.5.3 : Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie- Metformin-Subpopulation).....	1390
Anhang 4-J.5.4 : Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1392
Anhang 4-K : Ergänzende Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.....	1397
Anhang 4-K.1 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA System Organ Class/Preferred Term	1397
Anhang 4-K.1.1 : Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	1397
Anhang 4-K.1.2 : Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	1406
Anhang 4-K.1.3 : Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie- Metformin-Subpopulation).....	1417
Anhang 4-K.1.4 : Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1418
Anhang 4-K.2 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad	1423
Anhang 4-K.2.1 : Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	1423
Anhang 4-K.2.2 : Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	1423
Anhang 4-K.2.3 : Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie- Metformin-Subpopulation).....	1423
Anhang 4-K.2.4 : Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1424
Anhang 4-K.3 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „mild“	1425
Anhang 4-K.3.1 : Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	1425
Anhang 4-K.3.2 : Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	1429
Anhang 4-K.3.3 : Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie- Metformin-Subpopulation).....	1433
Anhang 4-K.3.4 : Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1434
Anhang 4-K.4 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „moderat“	1435
Anhang 4-K.4.1 : Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	1435
Anhang 4-K.4.2 : Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	1441
Anhang 4-K.4.3 : Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie- Metformin-Subpopulation).....	1448
Anhang 4-K.4.4 : Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1449
Anhang 4-K.5 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „schwer“	1452
Anhang 4-K.5.1 : Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	1452
Anhang 4-K.5.2 : Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	1458

Anhang 4-K.5.3 : Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	1466
Anhang 4-K.5.4 : Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1467

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und zugehörige Begründung..	56
Tabelle 4-2: Einzelergebnisse nach Endpunkt pro Studie.....	61
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Meta-Analysen sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	67
Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und zugehörige Begründung..	75
Tabelle 4-5: Definition der für eine Adjudizierung infrage kommenden Ereignisse (Studie NN1250-3998).....	85
Tabelle 4-6: Definition der für eine Adjudizierung infrage kommenden Ereignisse.....	87
Tabelle 4-7: Erhebungszeiten der Blutzuckerselbstmessungen über alle in Anwendungsgebiet A und B für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.....	96
Tabelle 4-8: Beschreibung der neuroglykopenischen Symptome einer schweren Hypoglykämie	101
Tabelle 4-9: Übersicht zu untersuchten Subgruppenmerkmalen sowie Begründung für Trennpunkte	113
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3582 bzw. NN1250-3667 (CSR-Population).....	146
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	148
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	150
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	152
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3998 (CSR-Population).....	154
Tabelle 4-21: Umstellung von vorherigem Insulintherapieregime auf die	

Studienmedikation in der Studie NN1250-3582	157
Tabelle 4-22: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie NN1250-3582.....	158
Tabelle 4-23: Verteilung der Patientenzahlen auf Haupt- (NN1250-3582) und Extensionsstudie (NN1250-3667)	164
Tabelle 4-24: Umstellung von vorherigem Insulintherapieregime auf die Studienmedikation in der Studie NN1250-3668	166
Tabelle 4-25: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie NN1250-3668.....	167
Tabelle 4-26: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie NN1250-3998.....	173
Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-29: Matrix der betrachteten Populationen der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Anzahl der Todesfälle“	187
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anzahl der Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	190
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	190
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	191
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	191
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	192
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	192
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	193
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR).....	193
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	194

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR).....	194
Tabelle 4-42: Darstellung der Todesfälle in der Studie NN1250-3582 (CSR-Population) ...	195
Tabelle 4-43: Darstellung der Todesfälle in der Studie NN1250-3667 (CSR-Population) ...	196
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“.....	199
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	204
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	204
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	205
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	205
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	206
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	206
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	207
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	207
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	208
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	208
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	209
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „MACE-3“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	210
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	210
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	211
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	211
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	212
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „MACE-3“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population;	

Titrationen- und Erhaltungsphase Periode 1)	213
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	213
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	213
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	214
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	214
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“	218
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	221
Tabelle 4-70: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	221
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	223
Tabelle 4-72: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	223
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	225
Tabelle 4-74: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	225
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	227
Tabelle 4-76: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	227
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	229
Tabelle 4-78: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	230
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	232
Tabelle 4-80: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	232
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	234
Tabelle 4-82: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie	

NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	235
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	237
Tabelle 4-84: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	237
Tabelle 4-85: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels TRIM-D“	242
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	243
Tabelle 4-88: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	243
Tabelle 4-89: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	244
Tabelle 4-90: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	244
Tabelle 4-91: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	244
Tabelle 4-92: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250 3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	245
Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	246
Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	246
Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	247
Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	247
Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	248
Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	248
Tabelle 4-99: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36“	252

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-101: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population) .	253
Tabelle 4-102: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).	254
Tabelle 4-103: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	254
Tabelle 4-104: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	254
Tabelle 4-105: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	255
Tabelle 4-106: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	255
Tabelle 4-107: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	255
Tabelle 4-108: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	256
Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	256
Tabelle 4-110: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	256
Tabelle 4-111: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	257
Tabelle 4-112: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	257
Tabelle 4-113: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	257
Tabelle 4-114: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	258
Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36	

(Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population) .	259
Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).	259
Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	260
Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	260
Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	261
Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	261
Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	262
Tabelle 4-122: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	262
Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	263
Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	263
Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	264
Tabelle 4-126: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	264
Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	265
Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	265
Tabelle 4-129: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“	269
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ in RCT mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel.....	270
Tabelle 4-131: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	272
Tabelle 4-132: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	273
Tabelle 4-133: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	273
Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	276
Tabelle 4-135: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	277
Tabelle 4-136: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	277
Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)	281
Tabelle 4-138: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	282
Tabelle 4-139: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	283
Tabelle 4-140: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung).....	285
Tabelle 4-141: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	286
Tabelle 4-142: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	287
Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung). 289	
Tabelle 4-144: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	290
Tabelle 4-145: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte	

Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	291
Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	293
Tabelle 4-147: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	294
Tabelle 4-148: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	295
Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	297
Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR).....	298
Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	299
Tabelle 4-152: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	300
Tabelle 4-153: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	302
Tabelle 4-154: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR).....	303
Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	304
Tabelle 4-156: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	305
Tabelle 4-157: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“.....	311
Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	312

Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	314
Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	315
Tabelle 4-161: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	315
Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	318
Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	319
Tabelle 4-164: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	319
Tabelle 4-165: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)	323
Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	324
Tabelle 4-167: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	325
Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung).....	327
Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	328
Tabelle 4-170: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	329
Tabelle 4-171: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung). 331	
Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	332
Tabelle 4-173: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-	

Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	333
Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	335
Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	336
Tabelle 4-176: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	337
Tabelle 4-177: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	339
Tabelle 4-178: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR).....	340
Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	341
Tabelle 4-180: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	342
Tabelle 4-181: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	344
Tabelle 4-182: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR).....	345
Tabelle 4-183: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	346
Tabelle 4-184: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	347
Tabelle 4-185: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“	354
Tabelle 4-186: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	355
Tabelle 4-187: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte	

Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	358
Tabelle 4-188: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	359
Tabelle 4-189: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	359
Tabelle 4-190: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	362
Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	363
Tabelle 4-192: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	363
Tabelle 4-193: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)	367
Tabelle 4-194: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	368
Tabelle 4-195: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	369
Tabelle 4-196: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)	371
Tabelle 4-197: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	372
Tabelle 4-198: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	373
Tabelle 4-199: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	375
Tabelle 4-200: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	376
Tabelle 4-201: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	377

Tabelle 4-202: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	379
Tabelle 4-203: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	380
Tabelle 4-204: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	381
Tabelle 4-205: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	383
Tabelle 4-206: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)	384
Tabelle 4-207: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	385
Tabelle 4-208: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	386
Tabelle 4-209: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	388
Tabelle 4-210: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)	389
Tabelle 4-211: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	390
Tabelle 4-212: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	391
Tabelle 4-213: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien“	397
Tabelle 4-214: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	398
Tabelle 4-215: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	401
Tabelle 4-216: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	402

Tabelle 4-217: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	402
Tabelle 4-218: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	405
Tabelle 4-219: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	406
Tabelle 4-220: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	406
Tabelle 4-221: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)	410
Tabelle 4-222: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	410
Tabelle 4-223: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)	411
Tabelle 4-224: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	411
Tabelle 4-225: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	412
Tabelle 4-226: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	413
Tabelle 4-227: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	414
Tabelle 4-228: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	416
Tabelle 4-229: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	417
Tabelle 4-230: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	418
Tabelle 4-231: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	420
Tabelle 4-232: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte	

Auswertung für Rate Ratio)	421
Tabelle 4-233: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	421
Tabelle 4-234: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	424
Tabelle 4-235: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	425
Tabelle 4-236: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	425
Tabelle 4-237: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	428
Tabelle 4-238: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	429
Tabelle 4-239: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	429
Tabelle 4-240: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	432
Tabelle 4-241: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	433
Tabelle 4-242: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	433
Tabelle 4-243: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	436
Tabelle 4-244: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR).....	437

Tabelle 4-245: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	438
Tabelle 4-246: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	439
Tabelle 4-247: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	441
Tabelle 4-248: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR).....	442
Tabelle 4-249: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	443
Tabelle 4-250: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	444
Tabelle 4-251: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	446
Tabelle 4-252: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)	447
Tabelle 4-253: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	448
Tabelle 4-254: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	449
Tabelle 4-255: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	451
Tabelle 4-256: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR) .	452
Tabelle 4-257: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	453

Tabelle 4-258: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	454
Tabelle 4-259: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	456
Tabelle 4-260: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR).....	457
Tabelle 4-261: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	458
Tabelle 4-262: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	459
Tabelle 4-263: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	461
Tabelle 4-264: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)	462
Tabelle 4-265: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	463
Tabelle 4-266: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	464
Tabelle 4-267: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	470
Tabelle 4-268: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	471
Tabelle 4-269: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	473
Tabelle 4-270: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	473
Tabelle 4-271: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3668	

(Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	474
Tabelle 4-272: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	474
Tabelle 4-273: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	475
Tabelle 4-274: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	475
Tabelle 4-275: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	476
Tabelle 4-276: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	476
Tabelle 4-277: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht- adjustierte Auswertung)	477
Tabelle 4-278: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	477
Tabelle 4-279: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	480
Tabelle 4-280: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	481
Tabelle 4-281: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	483
Tabelle 4-282: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	483
Tabelle 4-283: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	484
Tabelle 4-284: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	484
Tabelle 4-285: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	485
Tabelle 4-286: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	485
Tabelle 4-287: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	486
Tabelle 4-288: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	486
Tabelle 4-289: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie	

NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	487
Tabelle 4-290: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio).....	487
Tabelle 4-291: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	488
Tabelle 4-292: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	488
Tabelle 4-293: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	489
Tabelle 4-294: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	489
Tabelle 4-295: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	490
Tabelle 4-296: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	490
Tabelle 4-297: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	491
Tabelle 4-298: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	491
Tabelle 4-299: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	492
Tabelle 4-300: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	492
Tabelle 4-301: Operationalisierung von „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“	496
Tabelle 4-302: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	496
Tabelle 4-303: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	499
Tabelle 4-304: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	499
Tabelle 4-305: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus	

Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	500
Tabelle 4-306: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	500
Tabelle 4-307: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	501
Tabelle 4-308: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	501
Tabelle 4-309: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	502
Tabelle 4-310: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	502
Tabelle 4-311: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	503
Tabelle 4-312: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	503
Tabelle 4-313: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	504
Tabelle 4-314: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	504
Tabelle 4-315: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	505
Tabelle 4-316: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	505
Tabelle 4-317: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	506
Tabelle 4-318: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	506
Tabelle 4-319: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	507
Tabelle 4-320: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	507

Tabelle 4-321: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	508
Tabelle 4-322: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	508
Tabelle 4-323: Operationalisierung von „Allergische Reaktion“	512
Tabelle 4-324: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Allergische Reaktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	513
Tabelle 4-325: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	515
Tabelle 4-326: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	515
Tabelle 4-327: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	516
Tabelle 4-328: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	516
Tabelle 4-329: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	517
Tabelle 4-330: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	517
Tabelle 4-331: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	518
Tabelle 4-332: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	518
Tabelle 4-333: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	519
Tabelle 4-334: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	519
Tabelle 4-335: Operationalisierung von „Reaktionen an der Injektionsstelle“	522
Tabelle 4-336: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	523
Tabelle 4-337: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	525
Tabelle 4-338: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	525
Tabelle 4-339: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	526

Tabelle 4-340: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	526
Tabelle 4-341: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	527
Tabelle 4-342: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	527
Tabelle 4-343: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	528
Tabelle 4-344: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	528
Tabelle 4-345: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	529
Tabelle 4-346: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio).....	529
Tabelle 4-347: Operationalisierung von „Lipodystrophie“	532
Tabelle 4-348: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lipodystrophie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	532
Tabelle 4-349: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	535
Tabelle 4-350: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	535
Tabelle 4-351: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	536
Tabelle 4-352: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	536
Tabelle 4-353: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	537
Tabelle 4-354: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	537
Tabelle 4-355: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	538
Tabelle 4-356: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio).....	538
Tabelle 4-357: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte	

Auswertung)	539
Tabelle 4-358: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	539
Tabelle 4-359: Operationalisierung von „Peripheres Ödem“	542
Tabelle 4-360: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Peripheres Ödem“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	542
Tabelle 4-361: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	545
Tabelle 4-362: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	545
Tabelle 4-363: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	546
Tabelle 4-364: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	546
Tabelle 4-365: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	547
Tabelle 4-366: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	547
Tabelle 4-367: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	548
Tabelle 4-368: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	548
Tabelle 4-369: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	549
Tabelle 4-370: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	549
Tabelle 4-371: Operationalisierung von „Neoplasien“	552
Tabelle 4-372: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	552
Tabelle 4-373: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population) ..	555
Tabelle 4-374: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population) ..	555
Tabelle 4-375: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	556
Tabelle 4-376: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	556
Tabelle 4-377: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-	

Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	557
Tabelle 4-378: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	557
Tabelle 4-379: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	558
Tabelle 4-380: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio).....	558
Tabelle 4-381: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	559
Tabelle 4-382: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio).....	559
Tabelle 4-383: Operationalisierung von „Medikationsfehler“.....	562
Tabelle 4-384: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Medikationsfehler“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	562
Tabelle 4-385: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	565
Tabelle 4-386: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	565
Tabelle 4-387: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	566
Tabelle 4-388: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	566
Tabelle 4-389: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	567
Tabelle 4-390: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	567
Tabelle 4-391: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	568
Tabelle 4-392: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio).....	568
Tabelle 4-393: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	569
Tabelle 4-394: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio).....	569
Tabelle 4-395: Operationalisierung von „Diabetische Retinopathie“.....	572

Tabelle 4-396: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Diabetische Retinopathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	573
Tabelle 4-397: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	575
Tabelle 4-398: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	575
Tabelle 4-399: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	576
Tabelle 4-400: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	576
Tabelle 4-401: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	577
Tabelle 4-402: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	577
Tabelle 4-403: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	578
Tabelle 4-404: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	578
Tabelle 4-405: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	579
Tabelle 4-406: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	579
Tabelle 4-407: Operationalisierung von „Periphere Neuropathie“	582
Tabelle 4-408: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Periphere Neuropathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	582
Tabelle 4-409: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	585
Tabelle 4-410: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	585
Tabelle 4-411: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	586
Tabelle 4-412: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	586
Tabelle 4-413: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	587
Tabelle 4-414: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	587

Tabelle 4-415: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	588
Tabelle 4-416: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	588
Tabelle 4-417: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	589
Tabelle 4-418: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	589
Tabelle 4-419: Operationalisierung von „Hyperglykämie“	592
Tabelle 4-420: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hyperglykämie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	593
Tabelle 4-421: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	595
Tabelle 4-422: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	595
Tabelle 4-423: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	596
Tabelle 4-424: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	596
Tabelle 4-425: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	597
Tabelle 4-426: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	597
Tabelle 4-427: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	598
Tabelle 4-428: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	598
Tabelle 4-429: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)	599
Tabelle 4-430: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)	599
Tabelle 4-431: Übersicht zu untersuchten Subgruppenmerkmalen sowie Begründung für Trennpunkte	603
Tabelle 4-432: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3582	

(CSR-Population) (Teil 1).....	606
Tabelle 4-433: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3582 (CSR-Population) (Teil 2).....	607
Tabelle 4-434: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3582 (CSR-Population) (Teil 3).....	608
Tabelle 4-435: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3582 (CSR-Population) (Teil 4).....	609
Tabelle 4-436: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	611
Tabelle 4-437: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	613
Tabelle 4-438: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF- 36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR- Population).....	615
Tabelle 4-439: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF- 36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR- Population).....	616
Tabelle 4-440: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3667 (CSR-Population) (Teil 1).....	618
Tabelle 4-441: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3667 (CSR-Population) (Teil 2).....	619
Tabelle 4-442: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3667 (CSR-Population) (Teil 3).....	620
Tabelle 4-443: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3667 (CSR-Population) (Teil 4).....	621
Tabelle 4-444: Subgruppenanalysen für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250- 3667 (CSR-Population).....	623
Tabelle 4-445: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	624
Tabelle 4-446: Subgruppenanalysen für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250- 3667 (CSR-Population).....	625
Tabelle 4-447: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) (Teil 1).....	627
Tabelle 4-448: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) (Teil 2).....	628
Tabelle 4-449: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) (Teil 3).....	629
Tabelle 4-450: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) (Teil 4).....	630
Tabelle 4-451: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF- 36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-	

vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	632
Tabelle 4-452: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	634
Tabelle 4-453: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)	635
Tabelle 4-454: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	636
Tabelle 4-455: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung).....	638
Tabelle 4-456: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	639
Tabelle 4-457: Subgruppenanalysen für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	641
Tabelle 4-458: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1) (Teil 1).....	643
Tabelle 4-459: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1) (Teil 2).....	644
Tabelle 4-460: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1) (Teil 3).....	645
Tabelle 4-461: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1) (Teil 4).....	646
Tabelle 4-462: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	648
Tabelle 4-463: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung). 649	
Tabelle 4-464: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung). 650	
Tabelle 4-465: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 1)	653
Tabelle 4-466: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 2)	654

Tabelle 4-467: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 3)	655
Tabelle 4-468: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 4)	656
Tabelle 4-469: Einzelergebnisse nach Endpunkt pro Studie.....	665
Tabelle 4-470: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Meta-Analysen	670
Tabelle 4-471: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	675
Tabelle 4-472: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	675
Tabelle 4-473: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	676
Tabelle 4-474: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	676
Tabelle 4-475: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	677
Tabelle 4-476: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	679
Tabelle 4-477: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	679
Tabelle 4-478: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	680
Tabelle 4-479: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	682
Tabelle 4-480: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Meta-Analysen sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	688
Tabelle 4-481: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	695
Tabelle 4-482: Liste der eingeschlossenen Studien mit zugehörigen Quellen.....	697
Tabelle 4-483 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3582.....	813
Tabelle 4-484 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582).....	827
Tabelle 4-485 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3668	839
Tabelle 4-486 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3998.....	851
Tabelle 4-487 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3582	869
Tabelle 4-488 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3667	914
Tabelle 4-489 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3668	955
Tabelle 4-490 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3998.....	1000
Tabelle 4-491: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-	

3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung).....	1051
Tabelle 4-492: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250- 3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	1052
Tabelle 4-493: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	1053
Tabelle 4-494: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250- 3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung).....	1055
Tabelle 4-495: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250- 3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	1056
Tabelle 4-496: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	1057
Tabelle 4-497: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	1059
Tabelle 4-498: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	1060
Tabelle 4-499: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	1061
Tabelle 4-500: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung).....	1063
Tabelle 4-501: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	1064
Tabelle 4-502: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	1065
Tabelle 4-503: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	1067
Tabelle 4-504: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	1068
Tabelle 4-505: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	1069

Tabelle 4-506: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	1071
Tabelle 4-507: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	1072
Tabelle 4-508: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	1073
Tabelle 4-509: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	1075
Tabelle 4-510: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	1076
Tabelle 4-511: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	1077
Tabelle 4-512: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung).....	1079
Tabelle 4-513: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	1080
Tabelle 4-514: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	1081
Tabelle 4-515: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	1084
Tabelle 4-516: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	1085
Tabelle 4-517: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	1086
Tabelle 4-518: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)	1088
Tabelle 4-519: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population;	

Titrationen- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	1089
Tabelle 4-520: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrationen- und Erhaltungsphase Periode 1).....	1090
Tabelle 4-521: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung).....	1092
Tabelle 4-522: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio).....	1093
Tabelle 4-523: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	1094
Tabelle 4-524: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	1095
Tabelle 4-525: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung) ..	1097
Tabelle 4-526: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio).....	1098
Tabelle 4-527: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	1099
Tabelle 4-528: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	1100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Identifikation relevanter Ereignisse für die Adjudizierung in der Studie NN1250-3998 [11]	84
Abbildung 2: Verteilung der Anteile der Blutzuckerselbstmessungen zur jeweiligen Erhebungszeit	97
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Abbildung 4: Bildung der „Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation“ der Studie NN1250-3668	134
Abbildung 5: Bildung der „Monotherapie-Metformin-Subpopulation“ der Studie NN1250-3998	136
Abbildung 6: Verlauf der NPG-Mittelwerte in der Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	160
Abbildung 7: Verlauf der HbA _{1c} -Werte in der Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	160
Abbildung 8: Tägliche tatsächliche Insulindosis in der Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	161
Abbildung 9: Verlauf der NPG-Mittelwerte in der Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	168
Abbildung 10: Verlauf der HbA _{1c} -Werte in der Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	169
Abbildung 11: Tägliche tatsächliche Insulindosis in der Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	170
Abbildung 12: Studiendesign der Studie NN1250-3998	172
Abbildung 13: Verlauf der NPG-Mittelwerte in der Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	175
Abbildung 14: Verlauf der HbA _{1c} -Werte in der Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	175
Abbildung 15: Tägliche tatsächliche Insulindosis in der Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	176
Abbildung 16: Schematische Darstellung der Auswertung von Titrations- und Erhaltungsphase der Periode 1 (Studie NN1250-3998)	177
Abbildung 17: Schematische Darstellung der Auswertung der Erhaltungsphasen von Periode 1 und Periode 2 (Studie NN1250-3998)	178
Abbildung 18: Meta-Analyse zum Endpunkt „Anzahl der Todesfälle“	198
Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	222
Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	224

Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	226
Abbildung 22: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	228
Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	231
Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	233
Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	236
Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	238
Abbildung 27: Meta-Analyse zum Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (MWD).....	240
Abbildung 28: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (MWD)	250
Abbildung 29: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (MWD).....	251
Abbildung 30: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ (MWD)	267
Abbildung 31: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (MWD).....	268
Abbildung 32: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	272
Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	275
Abbildung 34: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	276
Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	280
Abbildung 36: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	281
Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	284
Abbildung 38: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	285
Abbildung 39: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte	

Subpopulation)	288
Abbildung 40: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	289
Abbildung 41: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	292
Abbildung 42: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	293
Abbildung 43: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	296
Abbildung 44: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	298
Abbildung 45: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	301
Abbildung 46: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	303
Abbildung 47: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	306
Abbildung 48: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (nicht-adjustierte Auswertung).....	309
Abbildung 49: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	310
Abbildung 50: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	314
Abbildung 51: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	317
Abbildung 52: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	318
Abbildung 53: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	322
Abbildung 54: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	323
Abbildung 55: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte	

Monotherapie-Metformin-Subpopulation).....	326
Abbildung 56: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	327
Abbildung 57: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	330
Abbildung 58: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin- Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	331
Abbildung 59: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin- Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	334
Abbildung 60: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	335
Abbildung 61: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	338
Abbildung 62: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin- Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	340
Abbildung 63: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin- Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	343
Abbildung 64: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	345
Abbildung 65: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	348
Abbildung 66: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (nicht-adjustierte Auswertung)	352
Abbildung 67: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	353
Abbildung 68: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	358
Abbildung 69: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)	361
Abbildung 70: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	362
Abbildung 71: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)	366

Abbildung 72: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie- Metformin-Subpopulation).....	367
Abbildung 73: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie- Metformin-Subpopulation).....	370
Abbildung 74: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation).....	371
Abbildung 75: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)	374
Abbildung 76: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	375
Abbildung 77: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin- Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	378
Abbildung 78: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	379
Abbildung 79: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	382
Abbildung 80: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	384
Abbildung 81: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin- Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	387
Abbildung 82: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	389
Abbildung 83: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	392
Abbildung 84: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (nicht-adjustierte Auswertung).....	395
Abbildung 85: Meta-Analyse zum Endpunkt "Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)".....	396
Abbildung 86: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250- 3582 (CSR-Population).....	401
Abbildung 87: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population).....	404

Abbildung 88: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	405
Abbildung 89: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population).....	409
Abbildung 90: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	412
Abbildung 91: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	415
Abbildung 92: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	416
Abbildung 93: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	419
Abbildung 94: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	420
Abbildung 95: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	423
Abbildung 96: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	424
Abbildung 97: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	427
Abbildung 98: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	428
Abbildung 99: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	431
Abbildung 100: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	432
Abbildung 101: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1).....	435
Abbildung 102: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ pro Patient	

aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	437
Abbildung 103: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	440
Abbildung 104: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	442
Abbildung 105: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	445
Abbildung 106: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	447
Abbildung 107: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	450
Abbildung 108: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	452
Abbildung 109: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	455
Abbildung 110: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	457
Abbildung 111: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	460
Abbildung 112: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	462
Abbildung 113: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	465
Abbildung 114: Meta-Analyse zum Endpunkt “Unerwünschte Ereignisse“	479
Abbildung 115: Meta-Analyse zum Endpunkt “Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	495

Abbildung 116: Meta-Analyse zum Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“	511
Abbildung 117: Meta-Analyse zum Endpunkt „Allergische Reaktion“	521
Abbildung 118: Meta-Analyse zum Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“	531
Abbildung 119: Meta-Analyse zum Endpunkt „Lipodystrophie“	541
Abbildung 120: Meta-Analyse zum Endpunkt „Peripheres Ödem“	551
Abbildung 121: Meta-Analyse zum Endpunkt „Neoplasien“	561
Abbildung 122: Meta-Analyse zum Endpunkt „Medikationsfehler“	571
Abbildung 123: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diabetische Retinopathie“	581
Abbildung 124: Meta-Analyse zum Endpunkt „Periphere Neuropathie“	591
Abbildung 125: Meta-Analyse zum Endpunkt „Hyperglykämie“	601
Abbildung 126: Meta-Analyse zum Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (MWD) bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“	658
Abbildung 127: Meta-Analyse zum Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (Hedges' g) bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“	659
Abbildung 128: Meta-Analyse zum Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (MWD) bezüglich des Subgruppenmerkmals „OECD-Land“	660
Abbildung 129: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (MWD) bezüglich des Subgruppenmerkmals „OECD-Land“	662
Abbildung 130: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3582	826
Abbildung 131: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3667	838
Abbildung 132: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3668	850
Abbildung 133: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3998	867
Abbildung 134: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1051
Abbildung 135: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1054
Abbildung 136: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1055
Abbildung 137: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1058
Abbildung 138: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1059
Abbildung 139: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1062

Abbildung 140: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1063
Abbildung 141: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1066
Abbildung 142: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1067
Abbildung 143: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1070
Abbildung 144: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)..	1071
Abbildung 145: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1074
Abbildung 146: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1075
Abbildung 147: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1078
Abbildung 148: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1079
Abbildung 149: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1082
Abbildung 150: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1084
Abbildung 151: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1087
Abbildung 152: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1088
Abbildung 153: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	1091
Abbildung 154: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-	

Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	1093
Abbildung 155: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2).....	1096
Abbildung 156: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	1098
Abbildung 157: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)	1101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
AESI	Adverse Event of Special Interest
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AMNOG	ArzneimittelMarktNeuOrdnungsGesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body Mass Index
BOT	Basal unterstützte Orale Therapie
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CAS	Completer Analysis Set
ca.	circa
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
E	Einheit
EAC	Event Adjudication Committee (Endpunkt-Bewertungskomitee)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ETS	Extension Trial Set
EUCTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FF	fixed flexible
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HbA _{1c}	glykiertes Hämoglobin
IAsp	Insulin aspart
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP WHO	International Clinical Trials Registry Platform World Health Organization
ICT	Intensivierte Konventionelle Insulintherapie
IDeg	Insulin degludec
IDF	International Diabetes Federation
IGlar	Insulin glargin
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IV/WRS	Interactive Voice/Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
m ²	Quadratmeter
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MAO	Monoaminoxidase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MESI	Medical Event of Special Interest
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz

Abkürzung	Bedeutung
nmol	Nanomol
NPG	Nüchternplasmaglucoese
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum/Orale Antidiabetika
OD	Once Daily
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development
OR	Odds Ratio
ORIGIN	Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention
ORIGINALE	Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention and Legacy Effects
PP	per protocol
PRO	Patientenberichteten 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
SGLT	Sodium Dependent Glucose Transporter
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
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events

Abkürzung	Bedeutung
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
UK	United Kingdom
USA	United States of America
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
µmol	Mikromol
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 Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) 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 Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind“ lautet:

Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin¹ *oder* Liraglutid¹)

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.

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.

¹ „Empagliflozin bzw. Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen 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]

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, ICTRP WHO (International Clinical Trials Registry Platform World Health Organization), EU 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 Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) 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: Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^b oder Liraglutid ^b)	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]
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	Ausreichende Informationen zur Bewertung der Studie

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Studie	
<p>a: Neben Humaninsulin wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1.2;</p> <p>b: „Empagliflozin bzw. Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen 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]</p>			

Es wurden keine Einschränkung der Suche über Publikationszeitraum oder 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 Dossievorlage vorgegebenen Methodik analysiert.

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, Nüchternplasmaglucoese (NPG) und 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, antidiabetische Behandlung zum Screening. Die Studien NN1250-3582, NN1250-3668 und NN1250-3998 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 Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind, wurden in der Informationsbeschaffung vier relevante RCT eingeschlossen:

- NN1250-3582
- NN1250-3667 (Extension zu NN-1250-3582)
- NN1250-3668
- NN1250-3998

In der Informationsbeschaffung wurden weitere Studien identifiziert, die aus den in Tabelle 4-11 genannten Gründen von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden.

NN1250-3582 war eine 52-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (123 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 Einheiten (E)/Milliliter (mL)) gegenüber Insulin glargin (IGlar, 100 E/mL) (beide in Kombination mit Insulin aspart (IAsp) (verabreicht als Basal-Bolus-Regime) ± Metformin ± Pioglitazon) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10\%$) und einem BMI ≤ 40 kg (Kilogramm)/Quadratmeter (m^2), die mindestens drei Monate vor dem Screening mit Insulin ± OAD vorbehandelt wurden und für die eine Therapieoptimierung infrage kam, untersucht wurden.

NN1250-3667 war eine 26-wöchige kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (113 Studienzentren), multinationale (in 12 Ländern), Phase 3a, Treat-to-target-Extensionsstudie (zur vorangegangenen Studie NN1250-3582) mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit (nach insgesamt 78 Behandlungswochen

(52 Wochen in der Studie NN1250-3582 + 26 Wochen in der Extensionsstudie)) unter Fortführung der Therapie aus der Studie NN1250-3582 untersucht wurden.

NN1250-3668 war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (69 Studienzentren), multinationale (in 14 Ländern), Phase 3a-, Treat-to-target-Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen, in der die Flexibilität der Dosis, die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec als flexibles Regime (100 E/mL) und Insulin degludec als festes Regime (100 E/mL) gegenüber Insulin glargin (festes Regime, 100 E/mL) (alle in Kombination mit \pm Metformin \pm Sulfonylharnstoff \pm Glinide \pm Pioglitazon) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (Patienten, die nur OAD einnehmen: $7\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 11\%$; Patienten, die Basalinsulin \pm OAD einnehmen: $7\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10\%$) und einem $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$, die mindestens drei Monate vor dem Screening entweder nur mit OAD oder Basalinsulin \pm OAD vorbehandelt wurden und für die eine Therapieoptimierung infrage kam, untersucht wurden. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur die beiden zulassungskonformen Arme Insulin degludec als festes Regime und Insulin glargin betrachtet.

NN1250-3998 war eine 2x (für jede Studienmedikation) 32-wöchige randomisierte, kontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische (143 Studienzentren), Phase 3b-, Treat-to-target-, Cross-over-Studie mit zwei Behandlungsarmen, in der das Auftreten von Hypoglykämien unter Insulin degludec (100 E/mL) gegenüber Insulin glargin (100 E/mL), beide mit oder ohne OAD (außer Sulfonylharnstoffe/Glinide), bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, einem $\text{HbA}_{1c} \leq 9,5\%$ und einem $\text{BMI} \leq 45 \text{ kg/m}^2$, die mindestens 26 Wochen vor dem Screening mit einem Basalinsulin (1x oder 2x täglich) mit oder ohne OAD (Metformin, Dipeptidylpeptidase (DPP)-IV Inhibitor, α -Glucosidase Inhibitor, Thiazolidindion, Natrium Dependent Glucose Transporter (SGLT)-2 Inhibitor) behandelt wurden, untersucht wurde. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten weiterhin mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoglykämie aufweisen

- mindestens eine schwere Hypoglykämie (gemäß American Diabetes Association (ADA)-Definition) innerhalb des letzten Jahres
- moderate chronische Niereninsuffizienz, definiert als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 30 und 59 mL/Minute (min)/1,73m² nach Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI)-Formel
- Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung (Beeinträchtigte autonome Reaktionen (Zittern, Schwitzen, Herzklopfen und Hunger) während einer Hypoglykämie)
- Behandlung mit Insulin seit mehr als fünf Jahren
- Hypoglykämie (definiert als Hypoglykämie-assoziierte Symptome und/oder niedrige Blutzuckerwerte (≤ 70 Milligramm (mg)/Deziliter (dL) ($\leq 3,9$ Millimol (mmol)/L)) innerhalb der letzten zwölf Wochen vor dem Screening

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).

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

Tabelle 4-2: Einzelergebnisse nach Endpunkt pro Studie

Endpunkt und ggf. Operationalisierung /Studie ^a	NN1250-3582 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3667 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3668 <i>Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin- Subpopulation</i>	NN1250-3998 <i>Monotherapie-Metformin- Subpopulation (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)</i>
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)				
Anzahl der Todesfälle	RR: 1,33 [0,29;6,24]; p = 1,0000	RR: 1,83 [0,41;8,21]; p = 0,5358	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: Not est.; p = 0,2478
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)				
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität				
MACE bzw. MACE-3 ^b	RR: 1,50 [0,51;4,40]; p = 0,6202	RR: 1,38 [0,61;3,12]; p = 0,5573	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: 1,32 [0,30;5,84]; p = 1,0000
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	RR: Not est.; p = 0,1223 (0 % vs. 1,1 %)
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	MWD: 0,01 [-0,11;0,12]; p = 0,9062	MWD: 0,13 [0,00;0,25]; p = 0,0483 Hedges' g: 0,11 [-0,06;0,27]	MWD: 0,03 [-0,36;0,43]; p = 0,8662	MWD: 0,10 [-0,03;0,23]; p = 0,1443
Gesundheitszustand mittels TRIM-D				
TRIM-D: Subscore Tägliches Leben	MWD: 0,14 [-2,48;2,75]; p = 0,9187	nicht erhoben	MWD: -5,28 [-15,27;4,72]; p = 0,2975	nicht erhoben
TRIM-D: Subscore Psychologische Gesundheit	MWD: -0,12 [-2,52;2,29]; p = 0,9237	nicht erhoben	MWD: 1,65 [-6,52;9,82]; p = 0,6883	nicht erhoben

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung /Studie ^a	NN1250-3582 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3667 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3668 <i>Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin- Subpopulation</i>	NN1250-3998 <i>Monotherapie-Metformin- Subpopulation (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)</i>
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36				
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden	MWD: 0,92 [-0,42;2,26]; p = 0,1761	nicht erhoben	MWD: -0,69 [-5,11;3,73]; p = 0,7576	MWD: 0,75 [-0,84;2,35]; p = 0,3545
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden	MWD: 0,28 [-0,80;1,37]; p = 0,6091	nicht erhoben	MWD: 1,02 [-1,73;3,76]; p = 0,4637	MWD: -0,06 [-1,28;1,16]; p = 0,9239
Verringerung von Nebenwirkungen				
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien				
tagsüber	RR: 0,99 [0,91;1,09]; p = 0,9348 Rate Ratio: 0,79 [0,64;0,98]; p = 0,0296	RR: 1,01 [0,93;1,10]; p = 0,7340 Rate Ratio: 0,83 [0,68;1,03]; p = 0,0868	RR: 1,03 [0,43;2,44]; p = 1,0000 Rate Ratio: 1,01 [0,13;8,08]; p = 0,9917	RR: 0,80 [0,62;1,02]; p = 0,0828 Rate Ratio: 0,71 [0,48;1,05]; p = 0,0859
nächtlich	RR: 0,76 [0,64;0,89]; p = 0,0019 Rate Ratio: 0,68 [0,51;0,91]; p = 0,0096	RR: 0,73 [0,63;0,85]; p = 0,0001 Rate Ratio: 0,67 [0,50;0,90]; p = 0,0074	RR: 0,13 [0,02;0,98]; p = 0,0170 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	RR: 0,94 [0,66;1,32]; p = 0,7458 Rate Ratio: 1,08 [0,65;1,77]; p = 0,7723
gesamt	RR: 0,99 [0,91;1,07]; p = 0,7996 Rate Ratio: 0,77 [0,63;0,95]; p = 0,0126	RR: 1,01 [0,93;1,09]; p = 0,8597 Rate Ratio: 0,80 [0,66;0,99]; p = 0,0352	RR: 0,63 [0,30;1,34]; p = 0,2997 Rate Ratio: 0,58 [0,11;3,12]; p = 0,5292	RR: 0,83 [0,67;1,03]; p = 0,0968 Rate Ratio: 0,81 [0,56;1,17]; p = 0,2557

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung /Studie ^a	NN1250-3582 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3667 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3668 <i>Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin- Subpopulation</i>	NN1250-3998 <i>Monotherapie-Metformin- Subpopulation (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)</i>
Schwere Hypoglykämien				
SUE	RR: 2,11 [0,63;7,07]; p = 0,3185 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	RR: 2,22 [0,67;7,41]; p = 0,2278 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	RR: Not est.; p = Not est. Rate Ratio: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	-
ADA, EAC-bestätigt	-	-	-	RR: 0,19 [0,05;0,63]; p = 0,0021 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	-	-	-	RR: 0,15 [0,03;0,67]; p = 0,0036 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,01 [0,94;1,09]; p = 0,7089	RR: 1,00 [0,94;1,07]; p = 1,0000	RR: 1,27 [0,82;1,97]; p = 0,3442	RR: 0,89 [0,77;1,02]; p = 0,1021
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,93 [0,66;1,29]; p = 0,6832	RR: 0,87 [0,65;1,15]; p = 0,3525	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: 0,61 [0,35;1,05]; p = 0,0765
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 1,15 [0,55;2,38]; p = 0,8526	RR: 1,30 [0,63;2,66]; p = 0,5939	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: 0,20 [0,02;1,69]; p = 0,1220

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung /Studie ^a	NN1250-3582 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3667 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3668 <i>Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin- Subpopulation</i>	NN1250-3998 <i>Monotherapie-Metformin- Subpopulation (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)</i>
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Allergische Reaktion	RR: 1,00 [0,20;4,92]; p = 1,0000	RR: 0,89 [0,24;3,32]; p = 1,0000	RR: Not est.; p = 0,5277	RR: 0,99 [0,06;15,79]; p = 1,0000
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 1,33 [0,59;3,01]; p = 0,5570	RR: 1,38 [0,64;2,94]; p = 0,4664	RR: 0,51 [0,05;5,42]; p = 0,6805	RR: 1,49 [0,25;8,84]; p = 1,0000
Lipodystrophie	RR: 1,67 [0,20;14,20]; p = 1,0000	RR: 1,67 [0,20;14,20]; p = 1,0000	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: Not est.; p = 1,0000
Peripheres Ödem	RR: 1,26 [0,61;2,59]; p = 0,5938	RR: 1,10 [0,60;2,02]; p = 0,8741	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: 0,50 [0,13;1,97]; p = 0,3384
Neoplasien	RR: 0,92 [0,41;2,03]; p = 0,8314	RR: 1,00 [0,53;1,89]; p = 1,0000	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: 0,66 [0,24;1,83]; p = 0,4470
Medikationsfehler	RR: 1,71 [1,00;2,92]; p = 0,0435	RR: 1,71 [1,02;2,86]; p = 0,0369	RR: 0,51 [0,10;2,63]; p = 0,5302	RR: 0,99 [0,06;15,79]; p = 1,0000
Diabetische Retinopathie	RR: 0,67 [0,35;1,28]; p = 0,2564	RR: 0,72 [0,43;1,22]; p = 0,2207	RR: Not est.; p = 0,3632	RR: 0,33 [0,03;3,16]; p = 0,3718
Periphere Neuropathie	RR: 0,78 [0,43;1,40]; p = 0,4041	RR: 0,75 [0,43;1,30]; p = 0,3358	RR: 1,03 [0,07;15,81]; p = 1,0000	RR: 0,57 [0,17;1,92]; p = 0,3816

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung /Studie ^a	NN1250-3582 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3667 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3668 <i>Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin- Subpopulation</i>	NN1250-3998 <i>Monotherapie-Metformin- Subpopulation (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)</i>
Hyperglykämie	RR: Not est.; p = 0,3395	RR: Not est.; p = 0,2121	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: Not est.; p = 1,0000
<p>a: Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</p> <p>b: Kombiniertes Endpunkt mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“ (NN1250-3582/-3667/-3668) bzw. „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (NN1250-3998).</p> <p>Alle Ergebnisse bezeichnen Insulin degludec (100 E/mL) vs. Insulin glargin (100 E/mL); statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind fett hervorgehoben. Darstellung von Hedges' g nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.</p>				

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

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

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)			
Anzahl der Todesfälle	RR: 0,90 [0,23;3,56]; p = 0,881	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)			
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität			
MACE bzw. MACE-3 ^{a,b}	NN1250-3582: RR: 1,50 [0,51;4,40]; p = 0,6202 NN1250-3667: RR: 1,38 [0,61;3,12]; p = 0,5573 NN1250-3668: RR: Not est.; p = Not est. (0 % vs. 0 %) NN1250-3998: RR: 1,32 [0,30;5,84]; p = 1,0000	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	NN1250-3998: RR: Not est.; p=0,1223 (0 % vs. 1,1 %)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	MWD: 0,05 [-0,04;0,13]; p = 0,257	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Gesundheitszustand mittels TRIM-D			
TRIM-D: Subscore Tägliches Leben	MWD: -0,21 [-2,74;2,32]; p = 0,872	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
TRIM-D: Subscore Psychologische Gesundheit	MWD: 0,02 [-2,29;2,33]; p = 0,986	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36			
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden	MWD: 0,77 [-0,23;1,77]; p = 0,131	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden	MWD: 0,20 [-0,58;0,98]; p = 0,612	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verringerung von Nebenwirkungen			
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien			
tagsüber	RR: 0,97 [0,89;1,05]; p = 0,474 Rate Ratio: 0,77 [0,64;0,93]; p = 0,007	geringer Zusatznutzen	Beleg
nächtlich	RR: 0,78 [0,67;0,91]; p = 0,001 Rate Ratio: 0,76 [0,59;0,98]; p = 0,035	geringer Zusatznutzen	Beleg
gesamt	RR: 0,96 [0,89;1,04]; p = 0,289 Rate Ratio: 0,78 [0,65;0,93]; p = 0,005	geringer Zusatznutzen	Beleg
Schwere Hypoglykämien ^a			
SUE	NN1250-3582: RR: 2,11 [0,63;7,07]; p = 0,3185 Rate Ratio: Not est.; p = Not est. NN1250-3667: RR: 2,22 [0,67;7,41]; p = 0,2278 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
	NN1250-3668: RR: Not est.; p = Not est. (0 % vs. 0 %)		
ADA, EAC-bestätigt	NN1250-3998: RR: 0,19 [0,05;0,63]; p = 0,0021 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	NN1250-3998: RR: 0,15 [0,03;0,67]; p = 0,0036 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,99 [0,93;1,06]; p = 0,780	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,83 [0,62;1,10]; p = 0,185	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,96 [0,48;1,91]; p = 0,900	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Allergische Reaktion	RR: 0,84 [0,24;2,98]; p = 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 1,24 [0,61;2,52]; p = 0,545	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Lipodystrophie	RR: 1,99 [0,34;11,81]; p = 0,447	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Peripheres Ödem	RR: 1,03 [0,54;1,95]; p = 0,928	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Neoplasien	RR: 0,81 [0,43;1,52]; p = 0,508	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Medikationsfehler	RR: 1,50 [0,91;2,47]; p = 0,110	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Diabetische Retinopathie	RR: 0,67 [0,36;1,24]; p = 0,201	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Periphere Neuropathie	RR: 0,74 [0,44;1,25]; p = 0,259	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hyperglykämie	RR: 3,34 [0,39;28,50]; p = 0,270	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
<p>a: Aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen der Endpunkte „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE bzw. MACE-3)“ und „Schwere Hypoglykämien“ in den betrachteten Studien wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, daher werden zu den o.g. Endpunkten die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Kombiniertes Endpunkt mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“ (NN1250-3582/-3667/-3668) bzw. „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (NN1250-3998).</p> <p>Statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind fett hervorgehoben. Darstellung von Hedges‘ g nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.</p>			

Bezüglich folgender Endpunkte zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Insulin degludec gegenüber der zVT²:

- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber
 - Meta-Analyse: Rate Ratio: 0,77 [0,64;0,93]; p = 0,007
- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich
 - Meta-Analyse: Relatives Risiko (RR): 0,78 [0,67;0,91]; p = 0,001 bzw. Rate Ratio: 0,76 [0,59;0,98]; p = 0,035
- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt
 - Meta-Analyse: Rate Ratio: 0,78 [0,65;0,93]; p = 0,005
- Schwere Hypoglykämien
 - Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)
 - Studie NN1250-3998: RR: 0,19 [0,05;0,63]; p = 0,0021
 - Schwere Hypoglykämien (Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE); intravenös (i.v.) Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)
 - Studie NN1250-3998: RR: 0,15 [0,03;0,67]; p = 0,0036

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.

² Aus Gründen der Lesbarkeit wird auf die Angabe der herangezogenen Subpopulation (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) verzichtet.

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.

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 Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen, 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 asymptotische 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 die Sicherheit eines langwirksamen Basalinsulins mit Hinblick auf die Nebenwirkung „Hypoglykämie“ zu untersuchen, ist daher das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien besonders zu berücksichtigen. (für Details siehe Modul 3B, Abschnitt 3.2.2).

Schwere Hypoglykämien sind für betroffene Patienten besonders gefährlich: schlimmstenfalls können sie zu bleibenden Hirnschäden, Koma und Tod führen. Schwere Hypoglykämien erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie das allgemeine Mortalitätsrisiko und können mit muskuloskelettalen Verletzungen nach Krämpfen oder Stürzen einhergehen. Sie sind mit einem erhöhten Sturzrisiko sowie mit Angst und Depressionen assoziiert. Ältere Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigen bei multiplen schweren Hypoglykämien einen schrittweisen Anstieg des Demenzrisikos. Schwere Hypoglykämien gelten aus der Patientensicht als besonders angstausslösend, da sie mit einem Verlust der Selbstkontrolle einhergehen und nicht ohne die Hilfe Dritter behandelbar sind (für Details siehe Modul 3B, 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 (tagsüber, nächtlich und gesamt)“ und „schwere Hypoglykämien“ 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 (tagsüber, nächtlich und gesamt)“ bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung** in der Meta-Analyse stellt eine gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Die **Reduktion „schwerer Hypoglykämien“ bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung** in der Studie NN1250-3998 stellt gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar.

Aufgrund der im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführten Meta-Analyse (siehe Abschnitte 4.2.5.3) ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber der zVT bezüglich der Endpunkte „nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber, nächtlich und gesamt“. Für den Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ ergibt sich auf Basis von NN1250-3998 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**. Diese Vorteile zeigen sich jeweils bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung.

Somit ergibt sich in der **Gesamtschau** für Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind, (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.4.1) ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Insulin degludec gegenüber der 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 Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind (*Patientenpopulation*), basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Studientypen*) im Vergleich zu „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin³ oder Liraglutid³)“ (zVT) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen).

³ „Empagliflozin bzw. Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen 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]

4.2.2 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 Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) 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: Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^b oder Liraglutid ^b)	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]
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	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berich-	Ausreichende Informationen zur

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
	verfügbar	tete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation, gepoolte Analyse, tierexperimentelle Studie	Bewertung der Studie
<p>a: Neben Humaninsulin wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulinanaloge eingesetzt wurden. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1.2</p> <p>b: „Empagliflozin bzw. Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen 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]</p>			

Bezüglich der zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid)“ kommen, je nach unzureichender Insulintherapie im aktuellen Regime, orientierend an der NVL [6] folgende Optimierungsmöglichkeiten in Betracht:

- Wechsel zu Basalinsulin ± OAD ± Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten
- Wechsel zur konventionellen Insulintherapie ± OAD ± GLP-1 Rezeptor-Agonisten
- Wechsel zur intensivierten Insulintherapie ± OAD ± GLP-1 Rezeptor-Agonisten
- Wechsel des Insulins (Basal- und/oder Bolusinsulin) und/oder Erhöhung der Insulindosis.

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

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

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

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

- clinicaltrials.gov
- EU-CTR
- 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 Rechenschritte. 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)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der 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 [7] sowie weitere Ausführungen zu den einzelnen Items [8] herangezogen. Die ausführliche Darstellung findet sich pro Studie in Anhang 4-E.

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

⁵ 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.

⁶ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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 der Studie NN1250-3998

Entsprechend der Vorgaben der Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) wurde ein unabhängiges, externes und verblindetes *Event Adjudication Committee* (EAC) im Rahmen dieser Studie eingesetzt, um bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse fortwährend zu beurteilen. Weiterhin wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE), die zum Tod geführt haben, sowie schwere Hypoglykämien gemäß ADA-Definition [9] bzw. Hypoglykämien, die als „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ erfasst wurden, begutachtet.

Das Komitee bestand aus elf festen, von Novo Nordisk unabhängigen Mitgliedern (Kardiologen, Neurologen, Endokrinologen), die Experten in der Diagnose und Behandlung der betrachteten Ereignisse sind (zur Zuweisung der medizinischen Fachrichtung zu den zu adjudizierenden Endpunkten siehe Tabelle 4-5 unten). Die Identifikation relevanter Ereignisse erfolgte nach vordefinierten Kriterien [10] und ist in der nachfolgenden Abbildung 1 dargestellt:

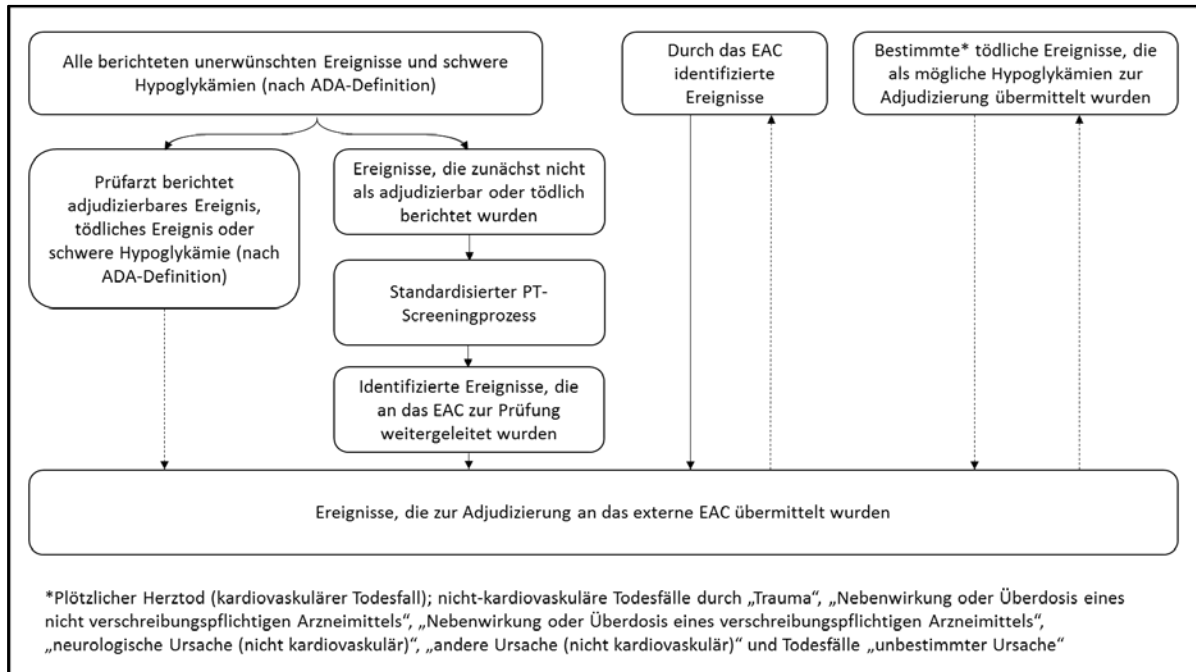


Abbildung 1: Identifikation relevanter Ereignisse für die Adjudizierung in der Studie NN1250-3998 [11]

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 mittels standardisierter Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (um möglicherweise nicht erkannte Ereignisse zu ermitteln) identifizierten Ereignissen.

Hierfür wurden folgende MedDRA Queries verwendet:

- „Ischaemic heart disease“ (SMQ) und „Central nervous system haemorrhages and cerebrovaslucar conditions“ (SMQ) für die Identifizierung kardiovaskulärer Ereignisse in allen erfassten unerwünschten Ereignissen und
- „Accidents and injuries“ (SMQ – narrow scope), „Convulsions“ (SMQ) und „Hypoglycaemia“ (Novo Nordisk Medical Query – narrow scope) für die Identifizierung schwerer Hypoglykämien in allen erfassten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die Mitglieder des EAC konnten zudem Ereignisse für die Adjudizierung aus der ihnen zur Verfügung stehenden Dokumentation bestimmen. Weiterhin wurden ausgewählte tödliche Ereignisse bezüglich eines Zusammenhangs mit Hypoglykämien für die Adjudizierung berücksichtigt.

Die Studienzentren haben den Mitgliedern des Komitees für jedes zu adjudizierende Ereignis ein Unterlagenpaket zusammengestellt. Dies beinhaltete bspw. die Beschreibung des Ereignisses, den Autopsiebericht, die Anamnese bei Aufnahme ins Krankenhaus, die Labordaten, die Bildgebung, den Entlassungsbrief, das Patiententagebuch, etc.

Der Bewertungsprozess wurde von einem externen, unabhängigen Auftragsforschungsinstitut (Quintiles) organisiert, das die Übersetzung und die Anonymisierung der Originaldokumente, die durch die klinischen Studienzentren bereitgestellt wurden, sicherstellte. Quintiles war dafür verantwortlich, die ereignisspezifischen Bewertungspakete mit den relevanten Originaldokumenten zusammenzustellen. Anhand dieses Bewertungspakets wurde jedes Ereignis, das zur Bewertung versendet wurde, durch zwei Hauptgutachter des entsprechenden Fachgebiets beurteilt. Die Gutachter hatten sich dabei an die vorher festgelegten Definitionen und Leitlinien gehalten (siehe [11]).

Die Mitglieder des Komitees hatten darüber hinaus Zugang zu den Unterlagen aller Ereignisse, die zuvor an das Komitee zur Bewertung weitergeleitet wurden. Die Ereignisdaten wurden zuvor bezüglich Behandlungszuweisung und Angaben zur Identifikation von einem externen, unabhängigen Auftragsforschungsinstitut verblindet.

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

Tabelle 4-5: Definition der für eine Adjudizierung infrage kommenden Ereignisse (Studie NN1250-3998)

Ereignis	Definition	Bewertet durch
Akutes Koronarsyndrom	<p>Alle Ätiologien des Myokardinfarkts:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spontaner Myokardinfarkt (einschließlich Reinfarkt) • Myokardinfarkt infolge einer Ischämie aufgrund einer Imbalance von Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot • Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einer Perkutanen Koronarintervention (einschließlich Myokardinfarkt, der mit einer Stentthrombose assoziiert ist) • Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einem Koronararterien-Bypass • Stummer Myokardinfarkt <p>Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</p> <p>Alle Ereignisse mit Symptomen einer Myokardischämie, die zu einer Hospitalisierung führten</p>	Kardiologen
Zerebrovaskuläres Ereignis	Jede akute Episode einer fokalen oder generalisierten neurologischen Dysfunktion, die auf das Gehirn, das Rückenmark oder eine retinale Gefäßverletzung aufgrund einer Blutung oder eines Infarktes zurück-	Neurologen

Ereignis	Definition	Bewertet durch
	zuführen ist.	
Tödliches Ereignis	Tod aufgrund jeglicher Ursache	Kardiologen/Neurologen
Schwere Hypoglykämie (ADA) oder Hypoglykämien, die gleichzeitig als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis kategorisiert wurden	Hypoglykämie, bei der der Patient Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon bzw. andere Hilfsmaßnahmen benötigt. Plasmaglukosewerte waren nicht immer verfügbar. Nichtsdestotrotz wird die Wiederherstellung neurologischer Funktionen im Anschluss an wiedererlangte normale Plasmaglukosewerte als ausreichender Nachweis dafür angesehen, dass das Ereignis aufgrund eines niedrigen Plasmaglukosewertes auftrat.	Endokrinologen

Durch den Einsatz eines EAC ergibt sich eine erhöhte Validität bezüglich der Bewertung kardiovaskulärer und hypoglykämischer Ereignisse in der vorliegenden Studie.

Adjudizierung in den Studien NN1250-3582, -3667, -3668

Im Rahmen des Studienprogramms der Studien NN1250-3582, NN1250-3667 und NN1250-3668 wurde ein unabhängiges, externes und verblindetes *Cardiovascular Event Adjudication Committee* (CV EAC) eingesetzt, um bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse fortwährend zu beurteilen [12].

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 Prüfarzten gemäß Tabelle 4-5 unten identifizierten Ereignissen und andererseits aus durch Novo Nordisk in einer Recherche in allen aufgetretenen unerwünschten Ereignissen und Medical Events of Special Interest (MESI) mittels von der FDA anerkannten 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 [12]).

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

Tabelle 4-6: Definition der für eine Adjudizierung infrage kommenden Ereignisse

Ereignis	Definition
Akutes Koronarsyndrom	In den folgenden Ausprägungsformen: <ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt • Instabile Angina pectoris • Schlaganfall
Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses	Eingeschlossene Todesursachen: <ul style="list-style-type: none"> • 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: [12]	

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 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 [13, 14].

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 der definierte Nachbeobachtungszeitraum (NN1250-3582, -3667, -3668: 7 Tage, NN1250-3998: 0 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 (Morbidity)

Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidity

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 [6]. 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 vergangenen Nutzenbewertungen zum Diabetes mellitus Typ 2 „kardiovaskuläre Mortalität und Morbidity“ als patientenrelevanten Endpunkt berücksichtigt [13, 14]

Studien NN1250-3582, -3667, -3668

Operationalisierung:

- Kombiniertes 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 NN1250-3582, -3667 und -3668 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.

Studie NN1250-3998

Operationalisierung:

- Kombiniertes Endpunkt (MACE-3) bestehend aus den folgenden Ereignissen („treatment emergent“):
 - Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)
 - Nicht-tödlicher Schlaganfall
 - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris
- Treatment emergent: Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) plus 30 Tage Nachbeobachtungszeitraum.

Validität: In der Studie NN1250-3998 wurden alle Ereignisse (wie oben beschrieben) durch ein unabhängiges, verblindetes EAC beurteilt. Nur durch das EAC bestätigte Ereignisse wurden in die Analysen (Risiko für MACE und „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“) eingeschlossen. Durch den Einsatz des 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 [15]. Eines der zentralen Ziele eines erfolgreichen Diabetesmanagements ist daher eine gute Blutzuckerkontrolle [6]. Die in diesem Sinne zu erzielende Reduktion des HbA_{1c}-Wertes verringert das Risiko diabetesbezogener 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 [6].

Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes müssen unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien beurteilt werden [6, 16, 17].

Studien NN1250-3582, -3667, -3668

Operationalisierung:

- Messung des HbA_{1c}-Wertes mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie.
- Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes wurde als Differenz des Wertes nach 52 bzw. 78 bzw. 26 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.

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

Studie NN1250-3998

Operationalisierung:

- Messung des HbA_{1c}-Wertes mittels Standardmethoden im Zentrallabor.
- Die Änderung des HbA_{1c}-Wertes wurde als Differenz des Wertes nach 32 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 [18, 19]. 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 [20, 21].

Studien NN1250-3582, -3668

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 [18, 19].

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 ($> 0,71$) [18, 19]. 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 mellitus Typ 2 zu erfassen [20].

Studien NN1250-3582, -3668, -3998

Operationalisierung:

Die mittlere Änderung der SF-36 Summenscores für „psychisches Wohlbefinden“ und „körperliches Wohlbefinden“ wurden als Differenz des Wertes nach 52 bzw. 26 bzw. 32 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 [22-24]:

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 [22]. 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 [25]. 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 [26, 27]. 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 [6] 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 [6] 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 [13, 14]. Somit ist der Endpunkt „Hypoglykämien“ als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen (siehe auch Module 3, Abschnitt 3.2.2).

Studien NN1250-3582, -3667, -3668, -3998

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: Treatment emergent 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 (Studien NN1250-3582, -3667, -3668): 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. Treatment emergent (Studie NN1250-3998): Hypoglykämisches Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als der letzte Tag der randomisierten Behandlung (=keine Follow-up Periode aufgrund des Cross-overs).

Validität: Der verwendete Schwellenwert basiert auf Ergebnissen von Zammit und Frier [28] aus denen hervorgeht, dass hypoglykämische Symptome bei Plasmaglucosewerten unter 3,1 mmol/Liter (L) (56 mg/dL) auftreten. Dieser Schwellenwert liegt im Bereich vom G-BA akzeptierter Blutzuckergrenzwerte antidiabetischer Substanzen im Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Verfahren [29-31] und wurde unter anderem im Nutzenbewertungsverfahren zu Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen [32] 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 [33].

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 [34] und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen [35, 36]. Gründe für die Variabilität des nächtlichen Insulinbedarfs können körperliche Aktivität im Tagesverlauf (7-11 Stunden nach 45 Minuten körperlicher Aktivität besteht erhöhter Glucosebedarf [37]) sowie der Genuss von Alkohol am Abend sein [38]. Der Einfluss von ggf. zum Abendessen verabreichten Bolusinsulins als Faktor für das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien ist vernachlässigbar: Bereits nach drei bis fünf Stunden klingt [39] 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 [40]. In anderen klinischen Studien [40] und in entsprechenden Angaben in Konsensus-Statements bzw. in Empfehlungen zur Nutzung von kontinuierlichen Glucosemessgeräten [41, 42], 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, vor allem 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 Studien⁷ 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 Minuten 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“ [43]] dar. Die Ergebnisse der oben genannten Analysen der Erhebungszeiten der Blutzuckerselbstmessungen anhand der 9-Punkte-Profile sind in Tabelle 4-7 und Abbildung 2 präsentiert.

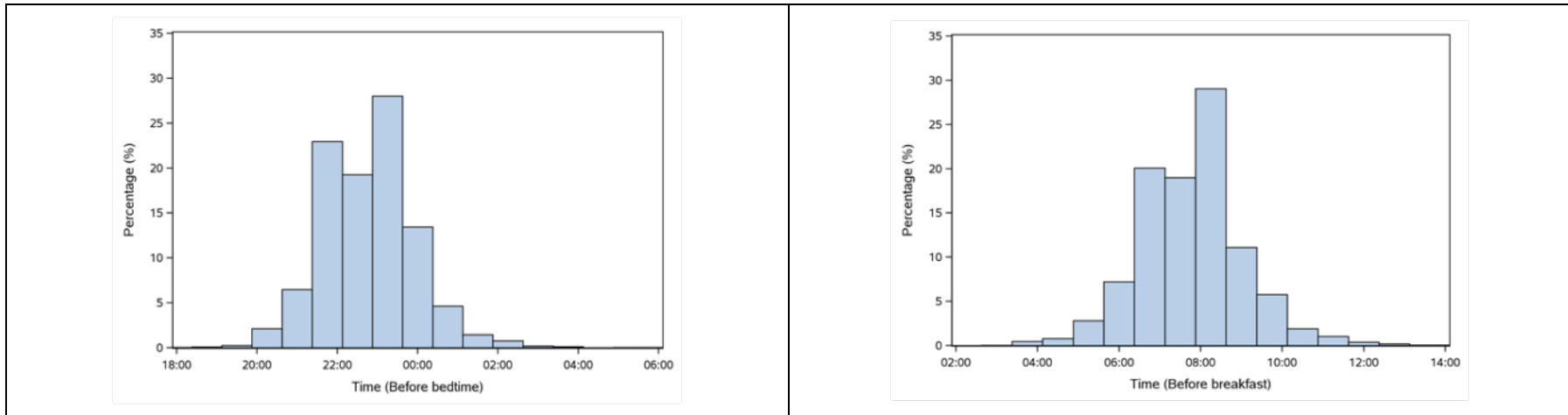
⁷ Ausgenommen Studie EX1250-4080 (siehe Modul 4C), da in dieser Studie keine Erhebungszeiten für die Blutzuckerselbstmessung erfasst wurden.

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

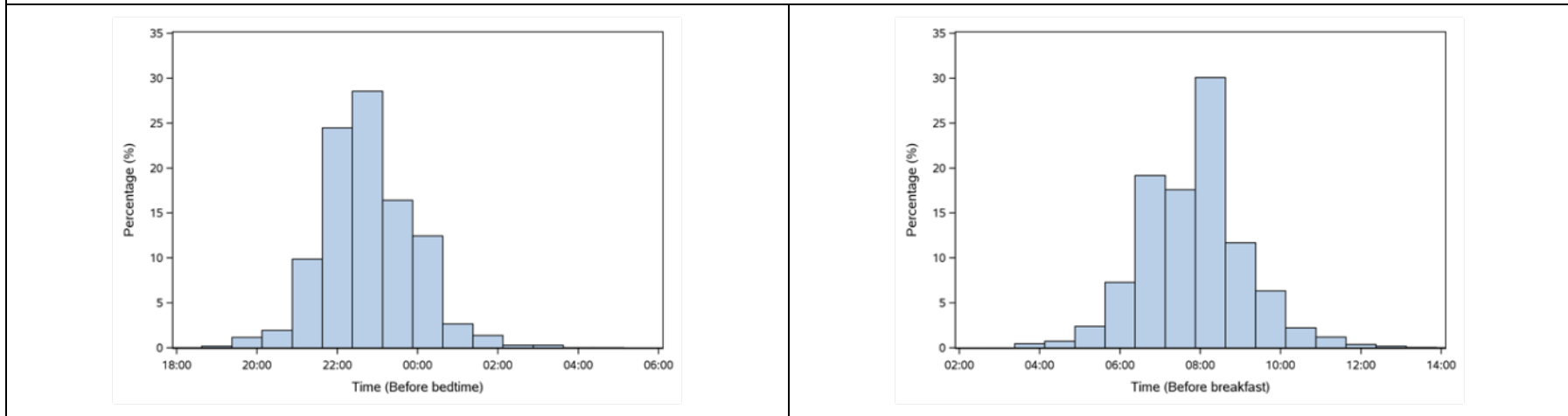
Tabelle 4-7: Erhebungszeiten der Blutzuckerselbstmessungen über alle in Anwendungsgebiet A und B für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

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 B (Studien NN1250-3668/-3582/-3667/-3998)	12.868	~22:47 Uhr	~22:48 Uhr	~00:35 Uhr	27.236	~07:50 Uhr	~08:00 Uhr	~06:00 Uhr

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



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 B

Abbildung 2: 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. 00:35 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. 06:00 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 gebräuchlichen Definition“ bezeichneten Zeitintervall von „zwischen Schlafengehen nach der Abendinjektion und Aufstehen am Morgen/vor der morgendlichen Injektion“ [43] 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.

In Studie NN1250-3998 war zusätzlich die Frage, ob eine Hypoglykämie während des Schlafs auftrat, in den Prüfbögen enthalten. Daher werden aus Transparenzgründen die Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ ergänzend in Anhang 4-H dargestellt. Es wurden nur solche Ereignisse gezählt, die während des Schlafs und in einem Zeitraum zwischen 22:01 und 07:59 Uhr, auftraten. Dabei handelt es sich, bezogen auf den Zeitraum, um die in der Studie NN1250-3998 prädefinierte Operationalisierung.

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 angstausslösend, 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.

Studien NN1250-3582, -3667, -3668

Operationalisierung:

Schwere Hypoglykämien wurden in diesen Studien 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 Ereignis 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 Studien NN1250-3582 und NN1250-3668 wurde post-hoc auf Empfehlung der FDA eine externe, verblindete Adjudizierung schwerer Hypoglykämien vorgenommen (Studie NN1250-3667 war zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen). 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 vorgenommene Klassifikation, bestätigt [44].

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 Adjudizierung schwerer Hypoglykämien durchlaufen haben, wird zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Studien dieses Anwendungsgebietes auf die Auswertung adjudizierter Ereignisse verzichtet. Da im Adjudizierungsprozess die ursprünglich durch den Prüfarzt vorgenommene Klassifikation bestätigt wurde, ist von keiner fazitrelevanten 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 NN1250-3582, NN1250-3667 und NN1250-3668 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 Glukose (i. v.) oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten [1].“ Daher ist die oben beschriebene Operationalisierung als valide anzusehen.

*Studie NN1250-3998*Operationalisierung:

In der Studie NN1250-3998 wurden schwere Hypoglykämien gemäß der ADA-Definition operationalisiert: Diese sind definiert als Hypoglykämien, bei denen der Patient Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon bzw. andere Hilfsmaßnahmen benötigt. Plasmaglukosewerte waren aufgrund der im Vordergrund stehenden dringlichen Behandlungsnotwendigkeit nicht immer verfügbar. Nichtsdestotrotz wird die Wiederherstellung neurologischer Funktionen im Anschluss an wiedererlangte normale Plasmaglukosewerte als ausreichender Nachweis dafür angesehen, dass das Ereignis aufgrund eines niedrigen Plasmaglukosewertes auftrat [9].

Die Definition einer schweren Hypoglykämie über die notwendige Fremdhilfe entspricht der Definition der Zulassungsbehörden (FDA, European Medicines Agency (EMA)). Auch in der kürzlich erschienenen, deutschen S3-Leitlinie zum Diabetes mellitus Typ 1 wird eine schwere Hypoglykämie definiert als „Selbsttherapie nicht möglich“ [45]. Die benötigte Fremdhilfe, gemäß der S3-Leitlinie, schließt sowohl medizinisches Fachpersonal als auch Angehörige mit ein. Weiterhin definiert die Leitlinie, dass sich die Therapie ausschließlich nach dem Bewusstseinszustand richten soll: Solange der Patient noch bei Bewusstsein ist, sollen auch bei einer schweren Hypoglykämie die Kohlenhydrate oral verabreicht werden [45].

In der Studie NN1250-3998 wurden alle schweren Hypoglykämien (wie oben beschrieben) durch ein unabhängiges, verblindetes EAC beurteilt. Durch den Zugriff auf alle relevanten Studiendokumente (z. B. Beschreibungen des Ereignisses, Autopsieberichte, Anamnesen bei Aufnahme ins Krankenhaus) konnte das Komitee mit einer sehr hohen Validität entscheiden, welche Ereignisse aus Expertensicht als tatsächlich schwere Hypoglykämie anzusehen sind. Diese Auswertung wird im Weiteren bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“. Diese umfassen treatment emergent berichtete Hypoglykämien.

Zusätzlich wird basierend auf der Auswertung von „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“⁸ zur Erfüllung der bekannten spezifischen Anforderungen des G-BA an schwere Hypoglykämien, folgende Operationalisierung für ebenjenen Endpunkt analysiert: „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“.

- Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurden (bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (SUE)“) *oder*
- Hypoglykämien, die durch die Gabe von i. v. Glucose oder Glukagon behandelt wurden (bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (i. v. Glucose/Glukagon)“) *oder*
- Hypoglykämien, die mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (veränderter Geisteszustand mit situativer, zielgerichteter Handlungsunfähigkeit⁹; Krampfanfall; Bewusstlosigkeit oder Koma) assoziiert waren (bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“).

Die der Auswahl der schweren neuroglykopenischen Symptome zugrunde liegende Literatur ist in Tabelle 4-8 aufgelistet.

Tabelle 4-8: Beschreibung der neuroglykopenischen Symptome einer schweren Hypoglykämie

Beschreibung der neuroglykopenischen Symptome einer schweren Hypoglykämie	Quelle
<ul style="list-style-type: none"> • “[...] hypoglykämische Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen (wie neurologische Ausfälle, Koma) oder [...] verbunden waren.“ • „[...] eine deutliche Bewusstseinstörung, einen Bewusstseinsverlust oder einen Krampfanfall.“ 	Tragende Gründe des G-BA [46, 47]
„Typische Symptome der Hypoglykämie [...]: Neuroglykopenische Symptome [...] Bewusstseins- und Handlungseinschränkung; Bewusstlosigkeit; Krämpfe“.	Evidenzbasierte deutsche S3-Leitlinien [45]
<ul style="list-style-type: none"> • “Hypoglycemia can be severe and result in confusion, coma or seizure, requiring the assistance of other individuals.” • “Severe hypoglycemia, [...], denotes severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery” • „With severe hypoglycaemia the child has altered mental status and cannot assist in their care, is semiconscious or unconscious, or in coma ± convulsions and may require parenteral therapy (glucagon or IV dextrose).” 	Leitlinien/Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften [48-50]
“Bewusstseinsstörungen, Krämpfe, Koma”	Lehrbücher [51]

⁸ Dies kann als adäquat angesehen werden, da Fremdhilfe ein zwingendes Erfordernis war.

⁹ „Veränderter Geisteszustand mit situativer, zielgerichteter Handlungsunfähigkeit“ wurde in der Studie erfasst als „confusion“. Hierbei ist „confusion“ als Ausdruck einer erheblichen und potenziell lebensbedrohlichen mnestischen Störung im Rahmen einer schweren Hypoglykämie zu verstehen, die eine Fremdhilfe zur Behandlung der Hypoglykämie erforderlich macht. Die Fremdhilfe war dahingehend benötigt, als dass der Patient trotz erhaltenem Bewusstsein orale Kohlenhydrate nicht mehr eigenständig, sprich ohne Anleitung, zu sich nehmen konnte. Damit war eine Selbsttherapie dieser potenziell lebensbedrohlichen Situation nicht mehr möglich.

Beschreibung der neuroglykopenischen Symptome einer schweren Hypoglykämie	Quelle
“Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden.“	Fachinformationen [2]

Treatment emergent: Hypoglykämisches Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als der letzte Tag der randomisierten Behandlung (= keine Follow-up Periode aufgrund des Cross-overs).

Validität: In der Studie NN1250-3998 unterlagen schwere Hypoglykämien gemäß ADA-Definition der verblindeten Beurteilung durch ein EAC (siehe hierzu Seite 83). Das EAC war unabhängig und wies eine hohe medizinische Expertise auf. Sowohl aufgrund der leitlinienkonformen Operationalisierung als auch aufgrund der detaillierten, fachspezifischen Einzelprüfung jedes hypoglykämischen Ereignisses stellen die EAC-bewerteten Ereignisse, in Abgrenzung zu den Prüfarzt-bewerteten Ereignissen, eine in hohem Maße valide Grundlage für die statistischen Auswertungen dar und werden als primäre Analyse (in Abgrenzung zu den ergänzend dargestellten Einzelkomponenten (siehe Anhang 4-G) bzw. Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.4)) im vorliegenden Nutzendossier herangezogen.

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.) [13, 14]). 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-J und Anhang 4-K). 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-I 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, 52] und dem European Public Assessment Report (EPAR) bzw. der Scientific discussion [53, 54]. 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-J und Anhang 4-K). 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 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.

Bezüglich der Cross-over-Studie NN1250-3998 (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) wurden die Auswertungen wie folgt durchgeführt:

- Bei alleiniger Betrachtung von Periode 1 (vor dem Cross-over): die Berechnung der Effektmaße und p-Werte wurde wie oben beschrieben durchgeführt.
- Bei gemeinsamer Betrachtung der Erhaltungsphasen von Periode 1 und Periode 2:
 - Die Effektmaße RR, OR und RD wurden für diesen Fall nicht berechnet. Stattdessen wurden die Anzahl bzw. Anteile Patienten mit Ereignis nur unter der jeweiligen Therapie bzw. unter beiden/keiner der Therapien berichtet (nachfolgend bezeichnet als „nicht-adjustierte Auswertung“). Die p-Werte wurden mittels McNemar-Test berechnet und testen den Unterschied bezüglich Patienten mit Ereignis nur unter der einen Therapie versus (vs.) Patienten mit Ereignis nur unter der anderen Therapie.
 - Um das Ausmaß des Behandlungsunterschieds in Form einer OR besser beurteilen zu können, wurde ergänzend eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung, Periode, Behandlungssequenz, Medikationszeit und der Interaktion zwischen allen fixen Faktoren und Visite gerechnet (nachfolgend bezeichnet als „adjustierte Auswertung für Odds Ratio“ bei Betrachtung beider Perioden).

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 [6], 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 [55-57]. 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.

Bezüglich der Cross-over-Studie NN1250-3998 wurden die Auswertungen wie folgt durchgeführt:

- Bei alleiniger Betrachtung von Periode 1: Negativ-Binomial-Regression mit einer Log-Link-Funktion, dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset und mit Behandlung, Antidiabetischer Behandlung zum Screening, Geschlecht, Region und Medikationszeit als fixe Faktoren und Alter als Kovariate.
- Bei gemeinsamer Betrachtung der Erhaltungsphasen von Periode 1 und Periode 2: Poisson-Regression mit Behandlung, Periode, Sequenz und Medikationszeit als fixe Faktoren, Patient als zufälligem Effekt und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset.

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 vier 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 B umfassen relativ wenige Patienten bei einer gleichzeitig relativ hohen Anzahl von Visiten. Zudem wurden für die meisten Studien des Anwendungsgebietes B 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 B ein erhöhtes Risiko für Konvergenzprobleme inhärent. Um die Wahrscheinlichkeit für die Konvergenz der MMRM-Analysen des Anwendungsgebietes B 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^{10} [58] 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 [58].

Bezüglich der Cross-over-Studie NN1250-3998 wurden die Auswertungen wie folgt durchgeführt:

- Bei alleiniger Betrachtung von Periode 1: MMRM mit Visite, Behandlung, anti-diabetischer Behandlung zum Screening, Geschlecht, Region und Medikationszeit als fixe Faktoren sowie Alter und Wert zu Studienbeginn als Kovariaten. Das Modell enthält weiterhin die Interaktion zwischen Visite und allen erklärenden Variablen (außer Visite).
- Bei gemeinsamer Betrachtung von Periode 1 und Periode 2: MMRM mit Visite, Behandlung, Periode, Sequenz und Medikationszeit als fixe Faktoren und Patient als zufälligem Effekt. Das Modell enthält weiterhin die Interaktion zwischen Visite und allen erklärenden Variablen.

Auswertung von Extensionsstudien

Die zu den Extensionsstudien 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.

¹⁰ 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' $g \pm 1.96 \sqrt{\frac{n_1+n_2}{n_1n_2} + \frac{Hedges' g^2}{2(n_1+n_2)}}$

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 Effekten¹¹ 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 verwendet¹² 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 Heterogenität¹³ 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 4.2.5.4).

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 NN1250-3582, NN1250-3668 und NN1250-3998 wurden meta-analytisch zusammengefasst. Die Studien waren hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit 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).

¹¹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹² 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.

¹³ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Die Studie NN1250-3668 hatte eine Studiendauer von 26 Wochen, die Studie NN1250-3998 - von 32 Wochen (NN1250-3998 Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1, siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.2.1) und die Studie NN1250-3582 - von 52 Wochen. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien hinsichtlich ihrer Studiendauer zu gewährleisten, wurde die zur Studie NN1250-3582 zugehörige Extensionsstudie NN1250-3667 (weitere 26 Wochen) nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen. Aufgrund der zwischen den Studien NN1250-3582 und NN1250-3667 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 Studie¹⁴ (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Gemäß IQWiG-Methodenpapier [58] sind Meta-Analysen unter der Annahme eines festen Effekts ausreichend, sofern Informationen vorliegen, dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind. Dies kann bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossenen Studien aufgrund der ausreichenden medizinischen und methodischen Vergleichbarkeit angenommen werden (siehe Ergebnisse der Einzelstudien, Tabelle 4-469). Zudem stoßen Meta-Analysen mit zufälligen Effekten im Fall sehr weniger Studien (weniger als 5) an ihre Grenzen, sodass ein Modell mit festen Effekten oder eine qualitative Zusammenfassung in Erwägung gezogen werden sollte [58]. 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: $SD = SE \cdot \sqrt{N}$; der fehlende SE wurde aus dem 95 %-KI berechnet: $SE = (\text{oberer Grenzwert} - \text{unterer Grenzwert}) / \text{Quantil der } z\text{-Verteilung}$.

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 die Effektmaße RR bzw. Rate Ratio durchgeführt. Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden zusammenfassend mittels Forest Plots dargestellt. Daraufhin wurde die

¹⁴ Aus Platzgründen wurde in den Forestplots nur der Studienname, ohne die vollständige Bezeichnung der primären Subpopulation, angegeben.

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 $< 0,05$).

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 wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die nachfolgend beschrieben werden.

Schwere Hypoglykämien

Ergänzend zur primären Analyse dieses Endpunkts (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2 und Tabelle 4-213) wurden die folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) (nur Studie NN1250-3998¹⁵): In Studie NN1250-3998 war zusätzlich die Frage, durch wen eine Hypoglykämie behandelt wurde, in den Prüfbögen enthalten. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden im Vergleich zu den primären Analysen zusätzlich solche schweren Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) berücksichtigt, die durch einen Rettungssanitäter oder Arzt behandelt wurden (bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“). Die Hypoglykämie-bezogene Situation wurde demnach vom Umfeld des Betroffenen als so kritisch eingestuft, dass ein Hinzurufen eines Rettungssanitäters oder Arztes als notwendig erachtet wurde. Das Kriterium „Rettungssanitäter oder Arzt“ ist dabei unabhängig von der konkret durchgeführten Behandlung. Aufgrund der für die frühe Nutzenbewertung unklaren Akzeptanz dieses Kriteriums wird die beschriebene Analyse aus Transparenzgründen dargestellt aber nur als Sensitivitätsanalyse betrachtet. Das Ergebnis dieser Komponente der Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ ist Anhang 4-G.2 zu entnehmen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Zur Vermeidung von Doppelzählungen hypoglykämischer Ereignisse wurden die oben genannten Endpunkte ohne hypoglykämische Ereignisse (SMQ „Hypoglycaemia“¹⁶) ausgewertet. Diese Sensitivitätsanalysen werden bezeichnet als „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ und „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“.

¹⁵ Die Frage, wie eine (schwere) Hypoglykämie genau behandelt wurde, war in den Prüfbögen der sonstigen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht enthalten.

¹⁶ Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Blood glucose decreased; Hyperinsulinaemic hypoglycaemia; Hypoglycaemia; Hypoglycaemia neonatal; Hypoglycaemia unawareness; Hypoglycaemic coma; Hypoglycaemic encephalopathy; Hypoglycaemic seizure; Hypoglycaemic unconsciousness; Neuroglycopenia; Shock hypoglycaemic.

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.

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 Dossievorlage 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 4-9 dargestellt:

Tabelle 4-9: Übersicht zu untersuchten Subgruppenmerkmalen sowie Begründung für Trennpunkte

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals	Begründung für die Wahl der Trennpunkte
Alter	<ul style="list-style-type: none"> < 65 Jahre ≥ 65 Jahre 	(ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [59].
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> Männlich Weiblich 	-
HbA _{1c} -Kategorie	<ul style="list-style-type: none"> < 8 % ≥ 8 % 	Vorschlag IQWiG bezüglich Subgruppenanalysen basierend auf HbA _{1c} -Ausgangswerten [60]
Rasse	<ul style="list-style-type: none"> 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 [61] und in [62] 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 ^a	<ul style="list-style-type: none"> Europa Nicht-Europa 	
OECD-Land ^a	<ul style="list-style-type: none"> ja nein 	
Antidiabetische Behandlung zum Screening	<p><u>NN1250-3668:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Insulin-naiv Basalinsulin-Monotherapie Basalinsulin + ≥ 1 OAD Andere Insulintherapie <p><u>NN1250-3582/-3667:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Basal-Bolus Therapieregime zum Screening <ul style="list-style-type: none"> Ja Nein Insulintherapieregime zum Screening 	Abbildung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums gemäß Dossievorlage. Die Wahl der Trennpunkte ist angelehnt an die Angaben zur Vortherapie im jeweiligen Studienbericht.

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals	Begründung für die Wahl der Trennpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Basal-Bolus Therapieregime ○ Mischinsulin ± OAD ○ Basalinsulin ± OAD ○ Bolusinsulin ± OAD <p><u>NN1250-3998:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Basalinsulin-Therapieregime zum Screening^b <ul style="list-style-type: none"> ○ Basalinsulin-Monotherapie ○ Basalinsulin + ≥ 1 OAD • Basalinsulin Injektionshäufigkeit zum Screening <ul style="list-style-type: none"> ○ Basalinsulin 1x täglich ○ Basalinsulin 2x täglich 	
<p>a: Nicht für die Studie NN1250-3998, da diese nur in den USA durchgeführt wurde.</p> <p>b: Im Rahmen der Meta-Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.3) vereinheitlicht bezeichnet als „Antidiabetische Behandlung zum Screening“.</p>		

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 [58], 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 bzw. Perioden 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 [58] anhand des p-Werts der Q-Statistik mit einem Schwellenwert in Höhe von $< 0,05$ beurteilt.

Für das Subgruppenmerkmal „Antidiabetische Behandlung zum Screening“ konnte aufgrund der unterschiedlichen Ausprägungen in den eingeschlossenen Studien keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Die Ausnahme hiervon bilden die beiden Subgruppenmerkmale „Basalinsulin-Monotherapie“ und „Basalinsulin + ≥ 1 OAD“ der Studien NN1250-3668 und NN1250-3998.

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 möglich¹⁷. 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“¹⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“²⁰, 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 ist²¹.

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

¹⁷ 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.

¹⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

²⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

²¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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 untersuchen²².

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 4-13).

²² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (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
NN1250-3582	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) + Insulin aspart ± OAD Insulin glargin (100 E/mL) + Insulin aspart ± OAD

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
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
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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
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 Titrationsalgorithmus) + 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
NN1250-3944	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL) + Liraglutid + Metformin Placebo + Liraglutid + Metformin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NN1250-3948	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<p>Insulin degludec (100 E/mL) + Insulin aspart + Metformin</p> <p>Insulin degludec (100 E/mL) + Liraglutid + Metformin</p> <p>Insulin degludec + Metformin</p>
NN1250-3998	nein	ja	abgeschlossen	32 Wochen	<p>Insulin degludec (100 E/mL) ± OAD</p> <p>Insulin glargin (100 E/mL) ± OAD</p>
NN1250-4060	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<p>Insulin degludec (100 E/mL) (fixe Dosierung, schrittweise Titration)</p> <p>Insulin degludec (100 E/mL) (flexible Dosierung, schrittweise Titration)</p> <p>Insulin degludec (100 E/mL) (fixe Dosierung, einfache Titration)</p> <p>Insulin degludec (100 E/mL) (flexible Dosierung, einfache Titration)</p>
NN1250-4242	nein	ja	abgebrochen	entfällt	<p>Insulin degludec (200 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer</p> <p>Insulin glargin (300 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
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 Titrationsalgorithmus) + Metformin Insulin degludec (200 E/mL) 3W (schrittweiser Titrationsalgorithmus) + Metformin
NN9068-3912	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec (100 E/mL)/Liraglutid + Metformin Insulin degludec (100 E/mL) + Metformin
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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
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)
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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
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)
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) (Standard-titration) Insulin degludec (200 E/mL) (mobile Titration)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
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 Insulin 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
U1111-1185-1178: G.E. Umpierrez: Randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte Studie mit parallelen Studienarmen: „Randomisierte, kontrollierte Studie, welche IDeg und	nein	ja	laufend (wird noch nicht rekrutiert)	3 Monate	Insulin degludec + Insulin aspart Insulin glargin (100 E/mL) + Insulin aspart

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
IGlar (100 E) für die stationäre Therapie und das post-Krankenhausentlassungsmanagement bei medikamentierten und operierten Patienten mit Diabetes Typ 2 vergleicht“					
U1111-1199-8692: W. Lane: „Eine randomisierte, cross-over, unverblindet durchgeführte Single-Center-Studie, bestehend aus zwei 20-Wochen-Perioden (20 Wochen pro Applikationsmethode des Basalinsulins, IDeg bzw. IDeg CSII/Pumpentherapie); 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 4-10 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 4-10 hat den Stand 05. Sep. 2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: 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
NN1250-3579	A1, Population
NN1250-3580	A1, Population
NN1250-3586	A1, Population
NN1250-3587	A1, Population
NN1250-3643	A1, Population
NN1250-3672	A1, Population
NN1250-3718	A1, Population
NN1250-3724	A1, Population
NN1250-3846	A1, Population
NN1250-3923	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3943	A6, Studiendauer
NN1250-3944	A1, Population
NN1250-3948	A3, Vergleichstherapie
NN1250-4060	A3, Vergleichstherapie
NN1250-4242	A7, Publikationstyp
NN1250-4252	A7, Publikationstyp
NN1250-4256	A7, Publikationstyp
NN1250-3906	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3847	A1, Population
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	A3, Vergleichstherapie
NN5401-4003	A3, Vergleichstherapie
NN1218-4113	A3, Vergleichstherapie

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
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.	

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.

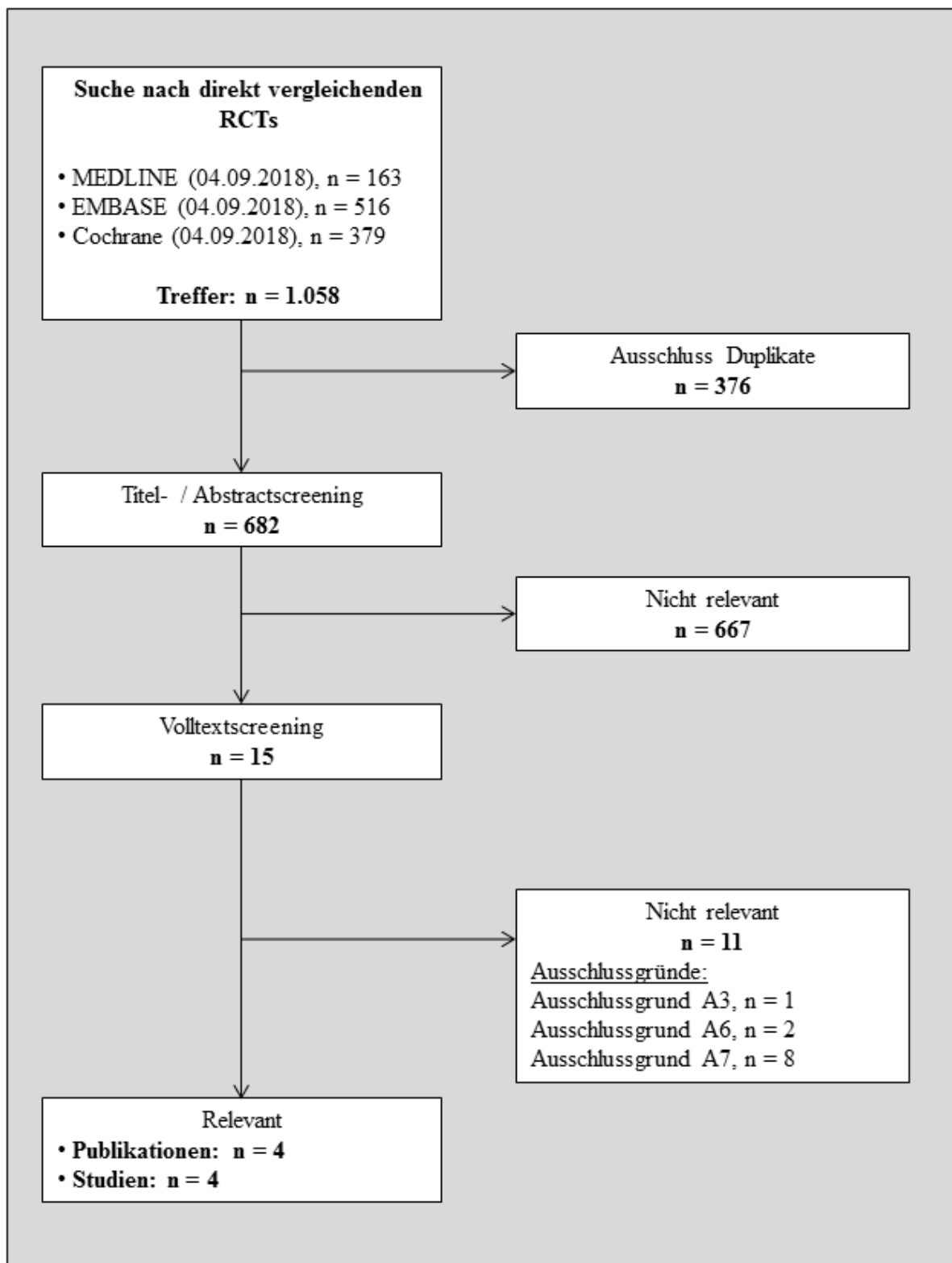


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-10) 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 4-12: 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)
NN1250-3582	clinicaltrials.gov [63, 64] ICTRP WHO [65] EU Clinical Trials Register [66, 67] Pharmnet.Bund [68, 69]	ja	ja	abgeschlossen
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	clinicaltrials.gov [63, 64] ICTRP WHO [70] EU Clinical Trials Register [71, 72] Pharmnet.Bund [73, 74]	ja	ja	abgeschlossen
NN1250-3668	clinicaltrials.gov [75, 76] ICTRP WHO [77, 78] EU Clinical Trials Register [79, 80]	ja	ja	abgeschlossen
NN1250-3998	clinicaltrials.gov [81, 82] ICTRP WHO [83]	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 4-12 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 4-12 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 Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NN1250-3582	ja	ja	nein	ja [84]	ja [63-69]	ja [85]
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	ja	ja	nein	ja [86]	ja [63, 64, 70-74]	ja [87]
NN1250-3668	ja	ja	nein	ja [88]	ja [75-80]	ja [89]
NN1250-3998	nein	ja	nein	ja [90]	ja [81-83]	ja [91]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Studienpool

Dem Beschluss des G-BA vom 15. Feb. 2018 [92] 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 [93] 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 [93] (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 Studie NN1250-3582 bzw. NN1250-3667

In der Studie NN1250-3582 bzw. NN1250-3667 mussten zu Studienbeginn alle bisherigen OAD, mit Ausnahme von Metformin und Pioglitazon, abgesetzt werden. Die Metformin- und Pioglitazontherapien zu Studienbeginn wurden (sofern zutreffend) während der Behandlungsphase fortgesetzt. Vor dem Hintergrund eines Verordnungsausschlusses der Glitazone in der vertragsärztlichen Versorgung [94] ist von Bedeutung, wie hoch der Anteil der mit Pioglitazon (als Monotherapie oder in einer Kombinationstherapie) behandelten Patienten ist. Dieser Anteil betrug in der Studie NN1250-3582 im Insulin degludec-Studienarm 6,6 % und im Insulin glargin-Studienarm 4,8 %. Somit entsprechen über 80 % der in die Studie NN1250-3582 eingeschlossenen Patienten der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (siehe Vorgehen des IQWiG in [95]). Darüber hinaus wurde geprüft, wie hoch der Anteil der Patienten mit einer begleitenden Metformintherapie ist, die in einer der deutschen Zulassung entsprechenden Dosierung (1.000 mg bis 3.000 mg [96]) gegeben wurde. Dieser betrug im Insulin degludec- bzw. Insulin glargin-Studienarm 91 % bzw. 83 %. Somit kann die Gesamtpopulation der Studie NN1250-3582 für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec herangezogen werden [95]. Dies wird im vorliegenden Dokument durch die Angabe „Clinical Study Report (klinischer Studienbericht, CSR)-Population“ kenntlich gemacht.

Dargestellte (Sub-)Populationen der Studie NN1250-3668

Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation

Zu Beginn der Studie NN1250-3668 wurden die Patienten in die beiden Studienarme Insulin degludec ± OAD und Insulin glargin ± OAD randomisiert. Die Behandlung mit OAD wurde, sofern zutreffend, wie vor der Studie fortgesetzt. Folgende OAD waren gemäß Einschlusskriterien der Studie erlaubt: Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glinide und Pioglitazon. Die Patienten waren entweder insulin-naiv oder mit einem Basalinsulin (als Monotherapie oder in Kombination mit OADs) vorbehandelt (weitere Angaben zum Design der Studie NN1250-3998 siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Da die Studie NN1250-3668 in ihrer ursprünglichen Form nicht für die Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet ist, wurde die folgende Subpopulation der Studie NN1250-3668 gebildet:

Für die Nachauswertungen sind im hier betrachteten Anwendungsgebiet B laut Niederschrift zum Beratungsgespräch [1] nur diejenigen Patienten zu berücksichtigen, die mit einer Insulintherapie vorbehandelt waren und die die vom G-BA vorgegebene zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid)“ 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 ± OAD 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*“). 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) [96] erhielten. Weiterhin in der Nachauswertung für diese Studie enthalten sind solche Patienten, die während der Studie eine Insulinmonotherapie entweder mit Insulin degludec oder Insulin glargin enthielten („Insulin degludec-Monotherapie vs. Insulin glargin-Monotherapie“; sogenannte „*Monotherapie-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.

Der sowohl die Strukturgleichheit der Studienarme als auch die Vorgaben der zVT während dem 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 „*Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation*“ kenntlich gemacht. Die „*Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation*“ wird als primäre Subpopulation betrachtet und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Die Bildung der „*Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation*“ dieser Studie ist in Abbildung 4 dargestellt.

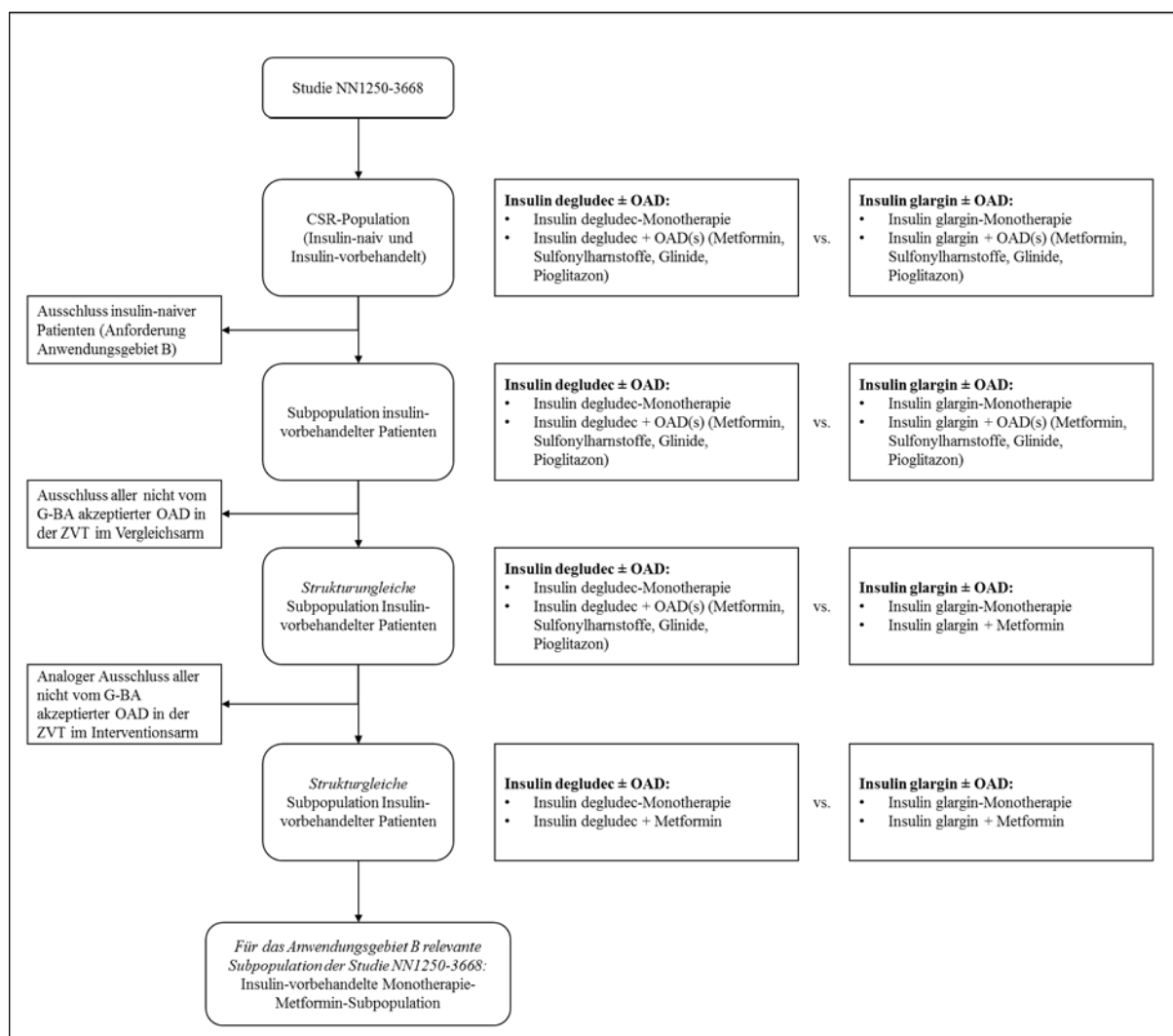


Abbildung 4: Bildung der „*Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation*“ der Studie NN1250-3668

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 „Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation“ als adäquat angesehen, um die Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.2 zu beantworten.

Als „Referenz“ zur Monotherapie-Metformin-Subpopulation werden ergänzend die Ergebnisse aller mit Insulin vorbehandelten Patienten dargestellt (= gesamte Studienpopulation gemäß Studienbericht, aber ohne insulin-naive Patienten). Dies wird im vorliegenden Dokument durch die Angabe „Insulin-vorbehandelte Subpopulation“ kenntlich gemacht.

Zur Eignung der Studie NN1250-3668 für die vorliegende Nutzenbewertung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Dargestellte (Sub-)Populationen der Studie NN1250-3998

Monotherapie-Metformin-Subpopulation

Zu Beginn der Studie NN1250-3998 wurden die Patienten in die beiden Studienarme Insulin degludec ± OAD und Insulin glargin ± OAD randomisiert. Die Behandlung mit OAD wurde, sofern zutreffend, wie vor der Studie fortgesetzt. Folgende OAD waren gemäß Einschlusskriterien der Studie erlaubt: Metformin, DPP-IV Inhibitoren, α -Glucosidase Inhibitoren, Thiazolidindione (TZD) und SGLT-2 Inhibitoren²³. Alle Patienten waren mit einem Basalinsulin vorbehandelt (weitere Angaben zum Design der Studie NN1250-3998 siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In Studie NN1250-3998 waren alle Patienten mit Insulin vorbehandelt. Die „*Monotherapie-Metformin-Subpopulation*“ der Studie NN1250-3998 wurde bis auf diesen Punkt der Vorbehandlung analog zu derjenigen der Studie NN1250-3668 (siehe oben) gebildet und nachausgewertet. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Insulin degludec- und Insulin glargin-Arm miteinander bzgl. ihres Krankheitsstadiums aufgrund der gleichen Vortherapien vergleichbar sind.

Der sowohl die Strukturgleichheit der Studienarme als auch die Vorgaben der zVT während Vergleich für diese Studie lautet demnach „Insulin degludec ± Metformin vs. Insulin glargin ± Metformin“. Die „*Monotherapie-Metformin-Subpopulation*“ wird als primäre Subpopulation betrachtet und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen. Die zwischen dem Insulin degludec- und Insulin glargin-Studienarm vergleichbaren Patientencharakteristika der primären Subpopulation (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) bestätigen die Annahme der Strukturgleichheit.

²³ Die Therapie mit Empagliflozin war zwar möglich, allerdings kommt Empagliflozin als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Betracht [1]. Für das diesbezügliche Anwendungsgebiet siehe Modul 4C.

Die Bildung der „Monotherapie-Metformin-Subpopulation“ dieser Studie ist in Abbildung 5 dargestellt.

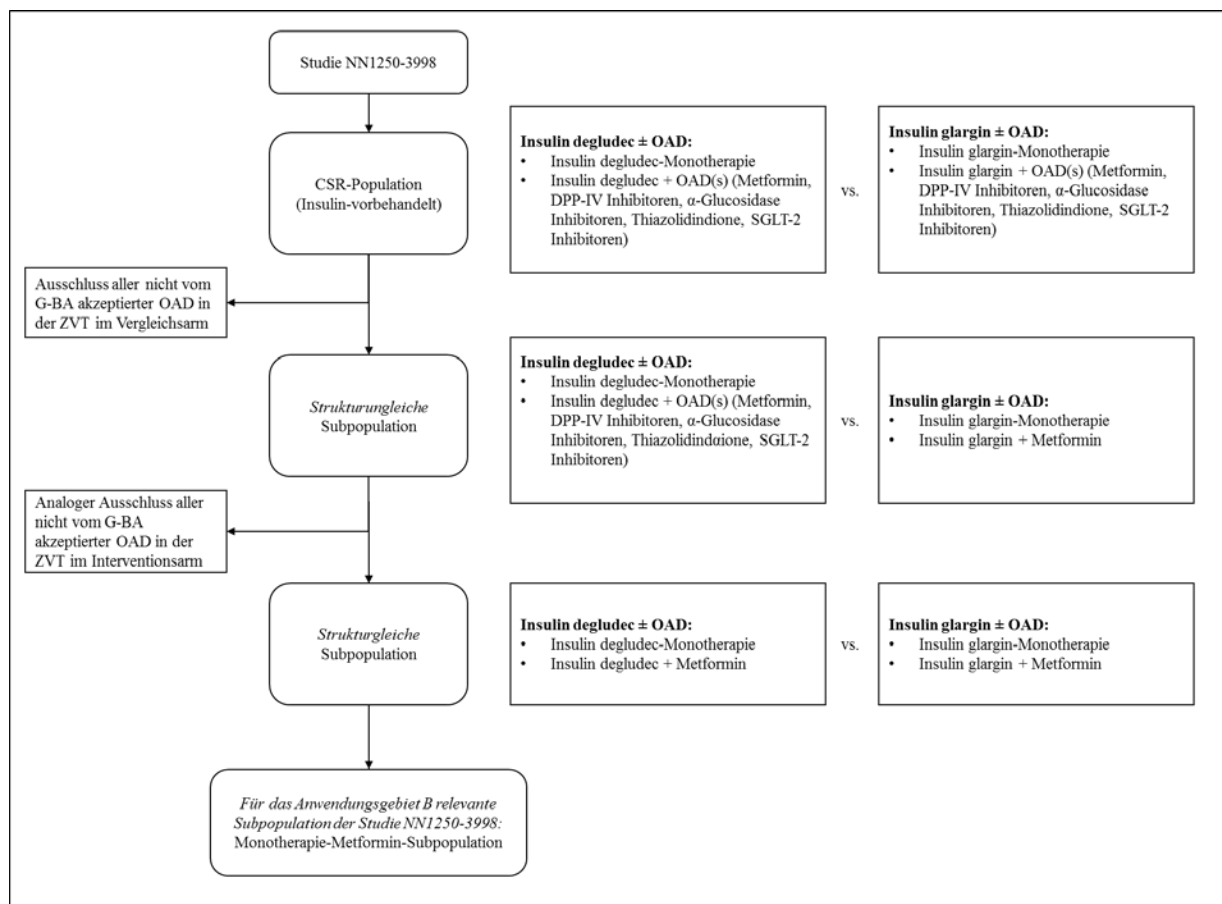


Abbildung 5: Bildung der „Monotherapie-Metformin-Subpopulation“ der Studie NN1250-3998

Als „Referenz“ zur Monotherapie-Metformin-Subpopulation werden ergänzend die Ergebnisse *aller* Patienten (= gesamte Studienpopulation gemäß Studienbericht) dargestellt. Dies wird im vorliegenden Dokument durch die Angabe „*CSR-Population*“ kenntlich gemacht.

Zur Eignung der Studie NN1250-3998 für die vorliegende Nutzenbewertung siehe auch 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.

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

Tabelle 4-14: 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
NN1250-3582	RCT, Phase 3a, zwei parallele Studienarme, offen, multinational, multizentrisch, Treat-to-target-Studie	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ab 18 Jahren, die fähig waren und zustimmten, das Studienprotokoll einzuhalten (inkl. Durchführung von Plasmaglucoeselbstmessungen (SMPG) gemäß dem Studienprotokoll), mit unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10\%$) und einem $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$, die mindestens drei Monate vor dem Screening mit Insulin (jegliche Art der Insulintherapie: Mischinsulin (vorab gemischt oder selbstgemischt), nur Basal-, Basal-Bolus (mit einem oder mehreren Bolusinsulinen), nur Bolusinsulin und Insulin-	IDeg + IAsp ± OAD (n = 755) IGlar + IAsp ± OAD (n = 251) Begleitmedikation mit OAD der beiden Studienarme: Fortsetzung der Metformin- und Pioglitazon-Therapie (sofern zutreffend) Randomisierungsverhältnis 3:1	Behandlung: 52 Wochen (mit der Möglichkeit, nach Ende der Studie an einer 26-wöchigen Extensionsstudie teilzunehmen, siehe NN1250-3667 unten)	123 Studienzentren in 12 Ländern: Bulgarien (8), Deutschland (8), Hongkong (1), Irland (4), Italien (11), Rumänien (5), Russland (6), Slowakei (4), Südafrika (5), Spanien (9), Türkei (3), USA (59) Zeitraum der Durchführung: 01. Sep. 2009 – 28. Okt. 2010	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA_{1c} -Werts von Studienbeginn zu Woche 52 Sekundäre Endpunkte: Hypoglykämien, UE, HbA_{1c} , SF-36, TRIM-D

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

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
		pumpe) ± OAD vorbehandelt worden sind und für eine Therapieoptimierung infrage kamen				
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Kontrolliert, Phase 3a, zwei parallele Studienarme, offen, multinational, multi-zentrisch, Treat-to-target, Extensionsstudie	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die die 52-wöchige Studie NN1250-3582 beendeten (d.h. sie absolvierten erfolgreich die Visite 41 der Studie NN1250-3582) und eine Einverständniserklärung vor jeglichen studienbezogenen Tätigkeiten unterschrieben haben	Fortsetzung der Therapie analog Studie NN1250-3582: IDeg + IAsp ± OAD (n = 566) IGlar + IAsp ± OAD (n = 191) Begleitmedikation mit OAD der beiden Studienarme: Fortsetzung der Metformin- und Pioglitazon-Therapien (sofern zutreffend)	Behandlung: 26 Wochen (nach der Teilnahme an der 52-wöchigen Studie NN1250-3582)	113 Studienzentren in 12 Ländern: Bulgarien (8), Deutschland (8), Hongkong (1), Irland (4), Italien (10), Rumänien (5), Russland (5), Slowakei (4), Südafrika (5), Spanien (9), Türkei (3), USA (51) Zeitraum der Durchführung: 01. Sep. 2010 – 10. Mai 2011	Primäre Endpunkte: UE, Hypoglykämien, Klinische Untersuchungen, Laborparameter, Körpergewicht, Insulindosis Sekundäre Endpunkte: HbA _{1c}
NN1250-3668	RCT, Phase 3a, drei parallele Studienarme, offen, multinational, multi-zentrisch, Treat-to-target-Studie	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ab 18 Jahren, die fähig waren und zustimmten, das Studienprotokoll einzuhalten (inkl.	IDeg Flex ± OAD (n = 229) ^a IDeg OD ± OAD (n = 228) IGlar OD ± OAD (n = 230) Begleitmedikation	Behandlung: 26 Wochen	69 Studienzentren in 14 Ländern : Argentinien (4), Finnland (7), Indien (10), Israel (8), Malaysia (5),	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA _{1c} -Werts von Studienbeginn zu Woche 26 (IDeg Flex ± OAD vs. IGlar OD

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

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
		Durchführung von Plasmaglucoeselbstmessungen (SMPG) gemäß dem Studienprotokoll), mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (Patienten die nur OAD einnehmen: $7\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 11\%$; Patienten die Basalinsulin \pm OAD einnehmen: $7\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10\%$) und einem BMI $\leq 40 \text{ kg/m}^2$, die mindestens drei Monate vor dem Screening entweder nur mit OAD oder Basalinsulin \pm OAD vorbehandelt worden sind und für eine Therapieoptimierung infrage kamen	mit OAD der drei Studienarme: Fortsetzung der Metformin-, Sulfonylharnstoff-, Glinide- und Pioglitazon-Therapie (sofern zutreffend) Randomisierungsverhältnis 1:1:1		Mazedonien (1), Mexiko (2), Norwegen (6), Russland (8), Serbien (3), UK (6), Ungarn (3), Südafrika(3), Taiwan (3) Zeitraum der Durchführung: 30. Nov. 2009 – 06. Sep. 2010	\pm OAD) Sekundäre Endpunkte: HbA _{1c} , Hypoglykämien, UE, SF-36, TRIM-D
NN1250-3998	RCT, Phase 3b, Cross-over, zwei Perioden, doppelblind, multizentrisch, Treatment-to-target-Studie	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ab 18 Jahren, die fähig waren und zustimmten, das Studienprotokoll	IDeg \pm OAD \rightarrow IGl _{ar} \pm OAD (n = 361) IGlar \pm OAD \rightarrow IDeg \pm OAD (n = 360)	Behandlung: 2x 32 Wochen bestehend aus: <u>Periode 1</u>	143 Studienzentren in den USA Zeitraum der Durchführung: 06. Jan. 2014 – 04. Dez. 2015	Primärer Endpunkt: Treatment emergent schwere (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzucker-

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

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
		einzuhalten (inkl. Durchführung von Plasmaglucoeselbstmessungen (SMPG) gemäß dem Studienprotokoll), die ein erhöhtes Hypoglykämie- Risiko aufwiesen ^b , einen $HbA_{1c} \leq 9,5\%$ und einem $BMI \leq 45 \text{ kg/m}^2$ hatten und die mindestens 26 Wochen vor dem Screening mit einer Basalinsulintherapie \pm OAD behandelt wurden	Randomisierungsverhältnis 1:1	16 Wochen Titrationsphase + 16 Wochen Erhaltungsphase <i>Cross-over auf jeweils andere Studienmedikation</i> <u>Periode 2:</u> 16 Wochen Titrationsphase + 16 Wochen Erhaltungsphase		messung bestätigte symptomatische Hypoglykämien während der Erhaltungsphasen Sekundäre Endpunkte: Hypoglykämien (diverse Operationalisierungen); Änderung des HbA_{1c} -Wertes; SF-36; UE
a: Der Flex-Arm der Studie wird aufgrund der nicht vorhandenen Zulassung nicht weiter betrachtet. b: siehe Studienbeschreibung im Anschluss an die Tabellen						

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	IDeg	IGlar	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
NN1250-3582	IDeg (subkutan, 1x täglich zum Abendessen) + IAsp (100 E/mL, zu den Mahlzeiten) ± Metformin ± Pioglitazon	IGlar (subkutan, 1x täglich gemäß lokaler Zulassung) + IAsp (100 E/mL, zu den Mahlzeiten) ± Metformin ± Pioglitazon	<p>Vorbehandlung: Insulintherapie (jegliche Art: Mischinsulin (vorab gemischt oder selbstgemischt), nur Basal-, Basal-Bolus- (mit einem oder mehreren Bolusinsulinen), nur Bolusinsulin und Insulinpumpe) ± OAD für mindestens drei Monate vor Randomisierung.</p> <p>Ab Randomisierung: <u>Vorbehandlung mit NPH- oder anderem Basalinsulin:</u> Falls das vorherige Basalinsulin 1x täglich gegeben wurde, wurde die gleiche Anzahl Einheiten 1x täglich gegeben. Falls das vorherige Basalinsulin mehr als 1x täglich gegeben wurde, wurde die tägliche Gesamtbasaldosis berechnet. Für Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Insulin glargin-Arm war eine Reduktion um 20-30 % gemäß Zulassung, • im Insulin degludec-Arm eine Reduktion der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes <p>vorgesehen.</p> <p><u>Vorbehandlung mit vorab oder selbst gemischtem Insulin:</u> Es wurde die tägliche Gesamtinsulindosis der Basalinsulin-Komponente berechnet. Falls das Mischinsulin 1x täglich gegeben wurde, wurde die gleiche Anzahl Einheiten der errechneten täglichen Gesamtinsulindosis der Basalinsulin-Komponente 1x täglich gegeben. Falls das Mischinsulin mehr als 1x täglich gegeben wurde, wurde die errechnete tägliche Gesamtinsulindosis der Basalinsulin-Komponente 1x täglich gegeben. Für Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Insulin glargin-Arm war eine Reduktion um 20-30 % gemäß Zulassung, • im Insulin degludec-Arm eine Reduktion der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes <p>vorgesehen.</p> <p><u>Vorbehandlung ohne vorheriges Basalinsulin:</u></p>

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

Studie	IDeg	IGlar	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			<p>Insulin degludec oder Insulin glargin wurden in der Dosierung 10E/Tag gegeben.</p> <p>Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen.</p> <p>Die Dosierung von IDeg und IGlar wurde gemäß des in Tabelle 4-22 beschriebenen Titrationsschemas basierend auf NPG-Werten angepasst.</p> <p>IAsp wurde 3x täglich vor den Mahlzeiten, ggf. zusätzlich zu einer vierten Mahlzeit, dosiert gemäß Titrationsschema (siehe Anhang 4-E), subkutan verabreicht.</p> <p>Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt.</p> <p>Antidiabetische Begleitmedikation: alle bisherigen OAD mussten, mit Ausnahme von Metformin und Pioglitazon, abgesetzt werden. Die Metformin- und Pioglitazon-Therapien zu Studienbeginn sollten (sofern zutreffend) während der Behandlungsphase fortgesetzt und nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.</p>
<p>NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)</p>	<p>Die Therapie aus Studie NN1250-3582 wurde fortgesetzt</p>	<p>Die Therapie aus Studie NN1250-3582 wurde fortgesetzt</p>	<p>Die Therapie aus Studie NN1250-3582 wurde fortgesetzt</p>
<p>NN1250-3668</p>	<p>IDeg (subkutan, 1x täglich zum Abendessen)^a ± Metformin ± Sulfonylharnstoff ± Glinide ± Pioglitazon</p>	<p>IGlar (subkutan, 1x täglich zur gleichen Tageszeit gemäß lokaler Zulassung) ± Metformin ± Sulfonylharnstoff ± Glinide ± Pioglitazon</p>	<p>Vorbehandlung: OAD oder Basalinsulin ± OAD (OAD: Metformin ± Sulfonylharnstoff ± Glinide ± Pioglitazon) für mindestens drei Monate vor Randomisierung.</p> <p>Ab Randomisierung: Falls das vorherige Basalinsulin 1x täglich gegeben wurde, wurde die gleiche Anzahl Einheiten 1x täglich gegeben. Falls das vorherige Basalinsulin mehr als 1x täglich gegeben wurde, wurde die tägliche Gesamtbasaldosis berechnet. Für Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> im Insulin glargin-Arm war eine Reduktion um 20-30 % gemäß Zulassung,

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

Studie	IDeg	IGlar	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z.B. <i>Vorbereitung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> im Insulin degludec-Arm eine Reduktion der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes vorgesehen. <p>Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen.</p> <p>Die Dosierung von IDeg OD und IGlar OD wurde gemäß des in Tabelle 4-25 beschriebenen Titrationsschemas basierend auf NPG- Werten angepasst.</p> <p>Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt.</p> <p>Antidiabetische Begleitmedikation: Fortsetzung der Behandlung mit OAD (sofern zutreffend) wie vor der Studie, außer aus Sicherheitsgründen.</p>
NN1250-3998	IDeg (10 mL Durchstechflasche, subkutan, 1x täglich zur gleichen Tageszeit) ± OAD	IGlar (10 mL Durchstechflasche, subkutan, 1x täglich zur gleichen Tageszeit) ± OAD	<p>Vorbereitung: Basalinsulin 1x oder 2x täglich ± OAD (Metformin, DPP-IV Inhibitor, α-Glucosidase Inhibitor, TZD, SGLT-2 Inhibitor) für mindestens 26 Wochen vor dem Screening.</p> <p>Ab Randomisierung:</p> <p>Keine Änderung der Basaldosis für Patienten, die vor der Studie mit Basalinsulin 1x täglich behandelt wurden.</p> <p>Reduktion der täglichen Gesamtbasaldosis um 20 % (zu Beginn der Studie) nach Maßgabe des Prüfarztes für Patienten, die vor der Studie mit Basalinsulin 2x täglich behandelt wurden.</p> <p>Zum Cross-over (vor Beginn der Periode 2) wurde die letzte Dosierung von IDeg bzw. IGlar für das nachfolgend jeweils andere zu verabreichende Insulin übernommen.</p> <p>Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen.</p> <p>Die Dosierung von IDeg und IGlar wurde gemäß des in Tabelle 4-26 beschriebenen Titrationsschemas basierend auf NPG-Werten angepasst.</p> <p>Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt.</p>

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

Studie	IDeg	IGlar	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			Antidiabetische Begleitmedikation: Fortsetzung der Behandlung mit OAD (sofern zutreffend) wie vor der Studie, außer aus Sicherheitsgründen.
a: Der Flex-Arm der Studie wird aufgrund der nicht vorhandenen Zulassung nicht weiter betrachtet.			

Studie NN1250-3582 bzw. NN1250-3667

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3582 bzw. NN1250-3667 (CSR-Population)

CSR-Population Parameter	IDeg	IGlar
N	744	248
Alter (Jahre)		
N	744	248
Mittelwert (SD)	59,19 (9,09)	58,12 (9,97)
Altersklasse (n (%))		
N	744 (100,0)	248 (100,0)
< 65 Jahre	540 (72,6)	183 (73,8)
≥ 65 Jahre	204 (27,4)	65 (26,2)
Geschlecht (n (%))		
N	744 (100,0)	248 (100,0)
Weiblich	339 (45,6)	115 (46,4)
Männlich	405 (54,4)	133 (53,6)
Region (n (%))		
N	744 (100,0)	248 (100,0)
Europa	317 (42,6)	107 (43,1)
Nicht-Europa	427 (57,4)	141 (56,9)
Ethnie (n (%))		
N	744 (100,0)	248 (100,0)
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	87 (11,7)	32 (12,9)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	657 (88,3)	216 (87,1)
Nicht verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)
Rasse (n (%))		
N	744 (100,0)	248 (100,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch Indisch	18 (2,4)	7 (2,8)
Asiatisch Nicht-Indisch	32 (4,3)	6 (2,4)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	67 (9,0)	27 (10,9)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	1 (0,1)	1 (0,4)
Weiß	619 (83,2)	203 (81,9)
Andere	7 (0,9)	4 (1,6)

CSR-Population Parameter	IDeg	IGlar
Nicht verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)
HbA_{1c}-Kategorie (n (%))		
N	744 (100,0)	248 (100,0)
< 8 %	301 (40,5)	92 (37,1)
≥ 8 %	443 (59,5)	156 (62,9)
Gewicht (kg)		
N	744	248
Mittelwert (SD)	92,58 (17,86)	92,17 (17,17)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	744	248
Mittelwert (SD)	32,33 (4,69)	31,95 (4,46)
Diabetesdauer (Jahre)		
N	744	248
Mittelwert (SD)	13,57 (7,39)	13,41 (6,88)
HbA_{1c} (%)		
N	744	248
Mittelwert (SD)	8,27 (0,80)	8,36 (0,89)
Nüchternplasmaglucoese (mmol/L)		
N	740	248
Mittelwert (SD)	9,20 (3,05)	9,20 (3,24)
Antidiabetische Behandlung zum Screening (n (%))		
N	744 (100,0)	248 (100,0)
Basalinsulin + Bolusinsulin ≥ 2x täglich	359 (48,3)	124 (50,0)
Nur Basalinsulin	154 (20,7)	56 (22,6)
Andere	231 (31,0)	68 (27,4)
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten		

Studie NN1250-3668Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3668
(Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin- Subpopulation Parameter	IDeg	IGlar
N	35	36
Alter (Jahre)		
N	35	36
Mittelwert (SD)	56,14 (8,81)	56,62 (8,35)
Altersklasse (n (%))		
N	35 (100,0)	36 (100,0)
< 65 Jahre	29 (82,9)	30 (83,3)
≥ 65 Jahre	6 (17,1)	6 (16,7)
Geschlecht (n (%))		
N	35 (100,0)	36 (100,0)
Weiblich	15 (42,9)	19 (52,8)
Männlich	20 (57,1)	17 (47,2)
Region (n (%))		
N	35 (100,0)	36 (100,0)
Europa	26 (74,3)	26 (72,2)
Nicht-Europa	9 (25,7)	10 (27,8)
Ethnie (n (%))		
N	35 (100,0)	36 (100,0)
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	8 (22,9)	9 (25,0)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	27 (77,1)	27 (75,0)
Nicht verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)
Rasse (n (%))		
N	35 (100,0)	36 (100,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch Indisch	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch Nicht-Indisch	1 (2,9)	2 (5,6)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	1 (2,9)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiß	33 (94,3)	34 (94,4)

Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin- Subpopulation Parameter	IDeg	IGlar
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)
HbA_{1c}-Kategorie (n (%))		
N	35 (100,0)	36 (100,0)
< 8 %	14 (40,0)	13 (36,1)
≥ 8 %	21 (60,0)	23 (63,9)
Gewicht (kg)		
N	35	36
Mittelwert (SD)	89,91 (16,06)	87,62 (17,60)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	35	36
Mittelwert (SD)	31,57 (4,81)	30,69 (4,47)
Diabetesdauer (Jahre)		
N	35	36
Mittelwert (SD)	10,76 (6,66)	13,03 (7,35)
HbA_{1c} (%)		
N	35	36
Mittelwert (SD)	8,21 (0,71)	8,27 (0,82)
Nüchternplasmaglucose (mmol/L)		
N	35	35
Mittelwert (SD)	8,19 (2,40)	8,30 (3,28)
Antidiabetische Behandlung zum Screening (n (%))		
N	35 (100,0)	36 (100,0)
Basalinsulin Monotherapie	8 (22,9)	7 (19,4)
Basalinsulin + ≥ 1 OAD	27 (77,1)	29 (80,6)
3 OAD	0 (0,0)	0 (0,0)
2 OAD	0 (0,0)	0 (0,0)
1 OAD	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).

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3668
(Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

Insulin-vorbehandelte Subpopulation Parameter	IDeg	IGlar
N	97	96
Alter (Jahre)		
N	97	96
Mittelwert (SD)	55,56 (9,96)	58,15 (7,52)
Altersklasse (n (%))		
N	97 (100,0)	96 (100,0)
< 65 Jahre	81 (83,5)	78 (81,3)
≥ 65 Jahre	16 (16,5)	18 (18,8)
Geschlecht (n (%))		
N	97 (100,0)	96 (100,0)
Weiblich	40 (41,2)	51 (53,1)
Männlich	57 (58,8)	45 (46,9)
Region (n (%))		
N	97 (100,0)	96 (100,0)
Europa	57 (58,8)	64 (66,7)
Nicht-Europa	40 (41,2)	32 (33,3)
Ethnie (n (%))		
N	97 (100,0)	96 (100,0)
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	11 (11,3)	10 (10,4)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	86 (88,7)	86 (89,6)
Nicht verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)
Rasse (n (%))		
N	97 (100,0)	96 (100,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch Indisch	19 (19,6)	10 (10,4)
Asiatisch Nicht-Indisch	11 (11,3)	13 (13,5)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	1 (1,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiß	66 (68,0)	73 (76,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)

Insulin-vorbehandelte Subpopulation	IDeg	IGlar
Parameter		
HbA_{1c}-Kategorie (n (%))		
N	97 (100,0)	96 (100,0)
< 8 %	43 (44,3)	32 (33,3)
≥ 8 %	54 (55,7)	64 (66,7)
Gewicht (kg)		
N	97	96
Mittelwert (SD)	83,88 (15,98)	81,93 (15,90)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	97	96
Mittelwert (SD)	30,25 (4,50)	29,81 (4,42)
Diabetesdauer (Jahre)		
N	97	96
Mittelwert (SD)	11,43 (6,83)	12,98 (7,10)
HbA_{1c} (%)		
N	97	96
Mittelwert (SD)	8,24 (0,78)	8,35 (0,79)
Nüchternplasmaglucoese (mmol/L)		
N	97	92
Mittelwert (SD)	7,99 (2,28)	8,61 (2,85)
Antidiabetische Behandlung zum Screening (n (%))		
N	97 (100,0)	96 (100,0)
Basalinsulin Monotherapie	8 (8,2)	7 (7,3)
Basalinsulin + ≥ 1 OAD	89 (91,8)	89 (92,7)
3 OAD	0 (0,0)	0 (0,0)
2 OAD	0 (0,0)	0 (0,0)
1 OAD	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten		

Studie NN1250-3998Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3998
(Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Monotherapie-Metformin-Subpopulation Parameter	IDeg	IGlar
N	281	278
Alter (Jahre)		
N	281	278
Mittelwert (SD)	60,38 (11,05)	61,10 (10,08)
Altersklasse (n (%))		
N	281 (100,0)	278 (100,0)
< 65 Jahre	184 (65,5)	176 (63,3)
≥ 65 Jahre	97 (34,5)	102 (36,7)
Geschlecht (n (%))		
N	281 (100,0)	278 (100,0)
Weiblich	143 (50,9)	131 (47,1)
Männlich	138 (49,1)	147 (52,9)
Region (n (%))		
N	281 (100,0)	278 (100,0)
Nicht-Europa	281 (100,0)	278 (100,0)
Ethnie (n (%))		
N	281 (100,0)	278 (100,0)
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	115 (40,9)	98 (35,3)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	166 (59,1)	180 (64,7)
Rasse (n (%))		
N	281 (100,0)	278 (100,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (0,4)	3 (1,1)
Asiatisch	4 (1,4)	11 (4,0)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	48 (17,1)	41 (14,7)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	1 (0,4)	0 (0,0)
Weiß	223 (79,4)	222 (79,9)
Andere	4 (1,4)	1 (0,4)
HbA_{1c}-Kategorie (n (%))		
N	281 (100,0)	278 (100,0)
< 8 %	157 (55,9)	181 (65,1)

Monotherapie-Metformin-Subpopulation	IDeg	IGlar
Parameter		
≥ 8 %	124 (44,1)	97 (34,9)
Gewicht (kg)		
N	281	278
Mittelwert (SD)	90,04 (19,39)	91,59 (18,73)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	281	278
Mittelwert (SD)	32,05 (5,59)	32,20 (5,79)
Diabetesdauer (Jahre)		
N	281	278
Mittelwert (SD)	14,36 (8,52)	13,45 (7,22)
HbA_{1c} (%)		
N	281	278
Mittelwert (SD)	7,65 (1,12)	7,56 (1,07)
Nüchternplasmaglucoese (mmol/L)		
N	278	277
Mittelwert (SD)	7,86 (3,11)	7,46 (2,82)
Blutzuckersenkende Arzneimittel ohne Insuline (n (%))		
N	281 (100,0)	278 (100,0)
Keine	68 (24,2)	81 (29,1)
1 blutzuckersenkendes Arzneimittel	213 (75,8)	197 (70,9)
≥ 2 blutzuckersenkende Arzneimittel	0 (0,0)	0 (0,0)
Insulintherapieregime (n (%))		
N	281 (100,0)	278 (100,0)
Basalinsulin 1x täglich	235 (83,6)	222 (79,9)
Basalinsulin 2x täglich	46 (16,4)	56 (20,1)
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 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie NN1250-3998 (CSR-Population)

CSR-Population Parameter	IDeg	IGlar
N	360	360
Alter (Jahre)		
N	360	360
Mittelwert (SD)	60,98 (10,73)	60,72 (10,32)
Altersklasse (n (%))		
N	360 (100,0)	360 (100,0)
< 65 Jahre	220 (61,1)	230 (63,9)
≥ 65 Jahre	140 (38,9)	130 (36,1)
Geschlecht (n (%))		
N	360 (100,0)	360 (100,0)
Weiblich	169 (46,9)	169 (46,9)
Männlich	191 (53,1)	191 (53,1)
Region (n (%))		
N	360 (100,0)	360 (100,0)
Nicht-Europa	360 (100,0)	360 (100,0)
Ethnie (n (%))		
N	360 (100,0)	360 (100,0)
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	140 (38,9)	122 (33,9)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	220 (61,1)	238 (66,1)
Rasse (n (%))		
N	360 (100,0)	360 (100,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	3 (0,8)	4 (1,1)
Asiatisch	6 (1,7)	16 (4,4)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	54 (15,0)	52 (14,4)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	1 (0,3)	0 (0,0)
Weiß	292 (81,1)	286 (79,4)
Andere	4 (1,1)	2 (0,6)
HbA_{1c}-Kategorie (n (%))		
N	360 (100,0)	360 (100,0)
< 8 %	216 (60,0)	232 (64,4)
≥ 8 %	144 (40,0)	128 (35,6)

CSR-Population Parameter	IDeg	IGlar
Gewicht (kg)		
N	360	360
Mittelwert (SD)	90,84 (19,40)	92,60 (19,54)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	360	360
Mittelwert (SD)	32,03 (5,56)	32,34 (5,71)
Diabetesdauer (Jahre)		
N	360	360
Mittelwert (SD)	14,19 (8,26)	13,94 (8,01)
HbA_{1c} (%)		
N	360	360
Mittelwert (SD)	7,60 (1,10)	7,57 (1,07)
Nüchternplasmaglucose (mmol/L)		
N	355	358
Mittelwert (SD)	7,72 (2,97)	7,49 (2,86)
Blutzuckersenkende Arzneimittel ohne Insuline (n (%))		
N	360 (100,0)	360 (100,0)
Keine	69 (19,2)	81 (22,5)
1 blutzuckersenkendes Arzneimittel	234 (65,0)	214 (59,4)
≥ 2 blutzuckersenkende Arzneimittel	57 (15,8)	65 (18,1)
Insulintherapieregime (n (%))		
N	360 (100,0)	360 (100,0)
Basalinsulin 1x täglich	311 (86,4)	295 (81,9)
Basalinsulin 2x täglich	49 (13,6)	65 (18,1)
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 NN1250-3582

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Studienbericht zur Studie NN1250-3582 [84] bzw. dem Protokoll [97]:

NN1250-3582 war eine 52-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (123 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 (100 E/mL) (beide in Kombination mit Insulin aspart (verabreicht als Basal-Bolus-Regime) ± Metformin ± Pioglitazon) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10\%$) und einem $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$, die mindestens drei Monate vor dem Screening mit Insulin ± OAD vorbehandelt wurden und für die eine Therapieoptimierung infrage kam, untersucht wurden.

Patienten, die mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten oder Rosiglitazon vorthera­piert waren, mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese, mit eingeschränkter Leber- (Alanin-Aminotransferase (ALAT) $\geq 2,5x$ Obergrenze des Normalwerts) oder Nierenfunktion (Serum-Kreatinin ≥ 125 Mikromol (μmol)/L für Männer und ≥ 110 μmol /L für Frauen oder gemäß lokaler Metformin-Zulassung) oder mit rezidivierenden schweren Hypoglykämien in der Anamnese wurden von der Studie ausgeschlossen (vollständige Auflistung der Ausschlusskriterien siehe Anhang 4-E).

Das Studiendesign der Studie NN1250-3582 wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA und FDA zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus festgelegt [5, 98]

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

Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten (insgesamt 1.006) wurden im Verhältnis 3:1 zu einem der folgenden zwei Studienarme randomisiert: Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin ± Pioglitazon ($n = 755$) und Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin ± Pioglitazon ($n = 251$). Ein 3:1-Randomisierungsverhältnis wurde gewählt, um eine ausreichende Anzahl Patienten zu gewährleisten, die Insulin degludec erhalten sollten.

Die Patienten wurden nach deren vorangegangener Insulinbehandlung bezüglich der folgenden Merkmale stratifiziert, um eine annähernd gleiche Verteilung in beiden Studienarmen zu gewährleisten:

- Basal-Bolus: Basalinsulin mindestens 1x täglich und Bolusinsulin mindestens 2x täglich oder Insulinpumpe;
- nur Basal: Basalinsulin mindestens 1x täglich und kein Bolusinsulin;
- andere: jegliche andere Insulintherapie inkl. Mischinsulin.

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

Die Umstellung von den vorherigen Insulintherapien auf die Studienmedikation ist in der folgenden Tabelle 4-21 dargestellt:

Tabelle 4-21: Umstellung von vorherigem Insulintherapieregime auf die Studienmedikation in der Studie NN1250-3582

Vorherige Insulintherapie	Startdosis von Insulin degludec oder Insulin glargin
NPH oder anderes Basalinsulin	<p>Falls das vorherige Basalinsulin 1x täglich gegeben wurde, wurde die gleiche Anzahl Einheiten 1x täglich gegeben.</p> <p>Falls das vorherige Basalinsulin mehr als 1x täglich gegeben wurde, wurde die tägliche Gesamtbasaldosis berechnet. Für Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Insulin glargin-Arm war eine Reduktion um 20-30 % gemäß Zulassung, • im Insulin degludec-Arm eine Reduktion der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes <p>vorgesehen.</p>
Mischinsulin (vorab gemischt oder selbst gemischt)	<p>Es wurde die tägliche Gesamtinsulindosis der Basalinsulin-Komponente berechnet.</p> <p>Falls das Mischinsulin 1x täglich gegeben wurde, wurde die gleiche Anzahl Einheiten der errechneten täglichen Gesamtinsulindosis der Basalinsulin-Komponente 1x täglich gegeben.</p> <p>Falls das Mischinsulin mehr als 1x täglich gegeben wurde, wurde die errechnete tägliche Gesamtinsulindosis der Basalinsulin-Komponente 1x täglich gegeben. Für Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Insulin glargin-Arm war eine Reduktion um 20-30 % gemäß Zulassung, • im Insulin degludec-Arm eine Reduktion der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes <p>vorgesehen.</p>
Kein vorheriges Basalinsulin	Insulin degludec oder Insulin glargin wurden in der Dosierung 10 E/Tag gegeben.

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-Werten angepasst. Insulin degludec (3 mL FlexPen®) wurde 1x täglich zum Abendessen und Insulin glargin (Lantus® 3 mL SolarStar®) - je nach lokaler Zulassung – 1x täglich verabreicht.

Insulin aspart (NovoRapid®/NovoLog®100 E/mL, 3 mL FlexPen®) wurde 3x täglich vor den Mahlzeiten, ggf. zusätzlich zu einer vierten Mahlzeit, dosiert gemäß Titrationsschema (siehe Anhang 4-E) verabreicht.

Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt.

Tabelle 4-22: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie NN1250-3582

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)
< 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 und empfohlen, nach Ende der Studie an einer 26-wöchigen Extensionsstudie (NN1250-3667), die die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin degludec in Kombination mit Insulin aspart ± Metformin ± Pioglitazon untersuchte, teilzunehmen.

Eignung der Studie NN1250-3582 für die Nutzenbewertung

In Studie NN1250-3582 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“ [98].

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 [53].

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)) [6], aber die zu Woche 52 erreichten NPG-Mittelwerte lagen im Insulin degludec- und Insulin glargin-Arm entsprechend bei 6,6 und 6,9 mmol/L (119 und 124 mg/dL) und damit im Bereich des in der NVL empfohlenen Zielkorridors (Abbildung 6).

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 [97].

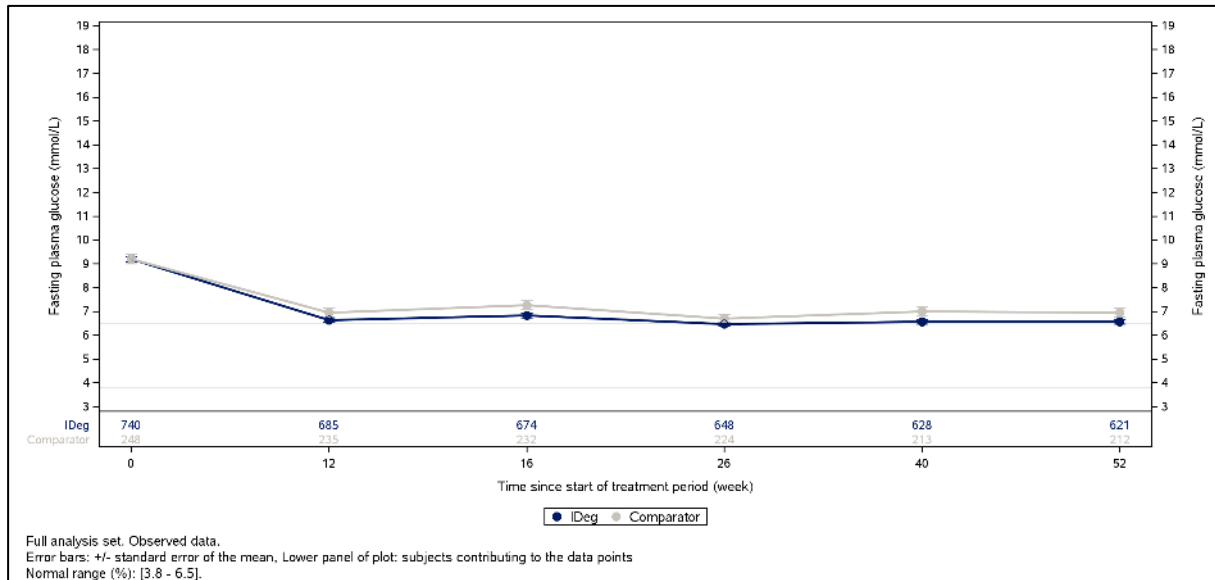


Abbildung 6: Verlauf der NPG-Mittelwerte in der Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Die HbA_{1c}-Werte beider Studienarme verliefen gleichmäßig über den gesamten Studienzeitraum (siehe Abbildung 7), 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.

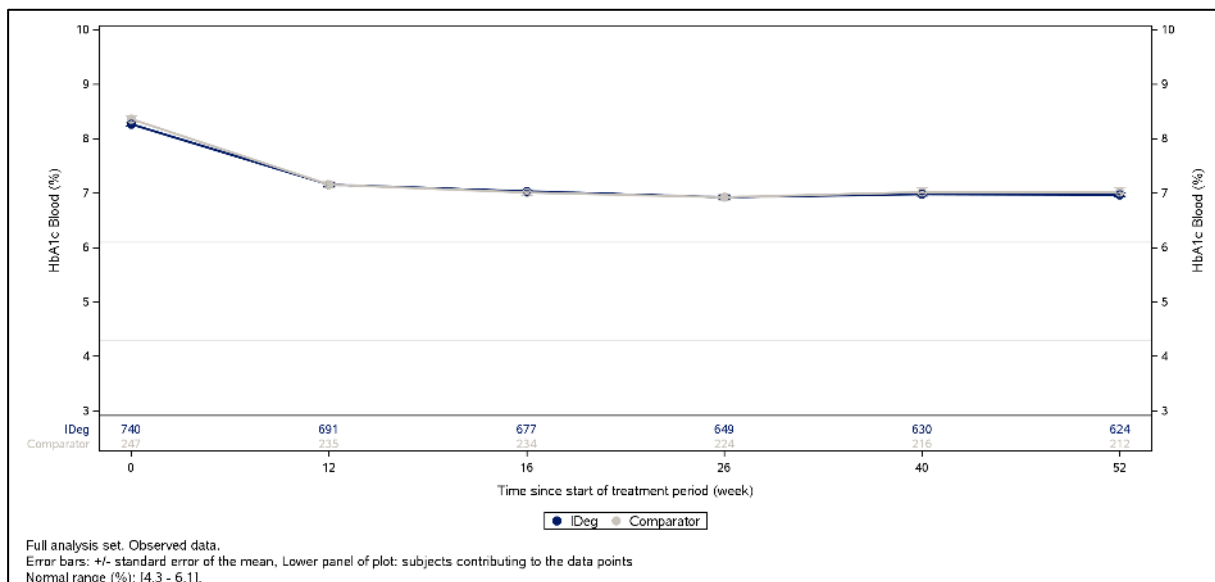


Abbildung 7: Verlauf der HbA_{1c}-Werte in der Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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 %) [6], 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.

Die entsprechend der unzureichenden Blutzuckerkontrolle notwendige Optimierung der Insulintherapie, die in der Studie NN1250-3582 in Form eines intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT)-Regimes mit Dosissteigerung (siehe Abbildung 8) bzw. Wechsel der verwendeten Insuline durchgeführt wurde, hat in beiden Studienarmen mit der gleichen Therapiestrategie stattgefunden und war in Anbetracht der Vortherapien (siehe Tabelle 4-16) adäquat. Bei Patienten, die vor der Studie auf einem ICT-Regime waren, fand ein Wechsel des Basal-/Bolusinsulins und/oder eine Erhöhung der Insulindosis statt. Patienten, die vor der Studie auf einem anderen als ICT-Regime (Misch-, Basal- oder Bolusinsulin ± OAD) waren, erhielten in der Studie ein ICT-Regime.

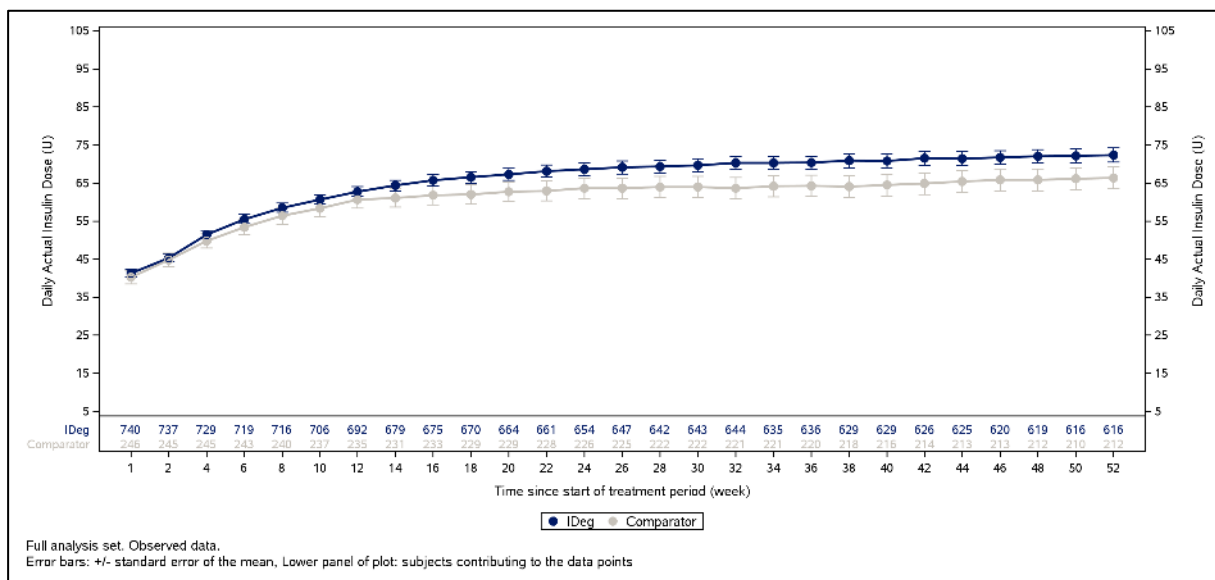


Abbildung 8: Tägliche tatsächliche Insulindosis in der Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Prinzipiell kann die ICT als eine mögliche Therapieoptimierung nach jeglichem Insulintherapieregime angesehen werden (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1.2). Die Komplexität dieser Therapieform muss jedoch berücksichtigt werden, da nicht jeder Patient eine Basal-Bolustherapie durchführen kann oder will. Mit der Einwilligung zur Studienteilnahme haben die Patienten diese Therapie während der Studie NN1250-3582 als für sie adäquat und gewünscht angesehen. Ebenso haben die Prüfarzte mit Einschluss der Patienten die in der Studie eingesetzte Therapieform als adäquate Optimierung der bestehenden Therapie eingeschätzt.

Die erreichten HbA_{1c}-Werte (Reduktion in beiden Studienarmen um 1,3 %-Punkte, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3) zeigen, dass eine Optimierung der Therapie tatsächlich stattgefunden hat. Ein Abbruch der Therapie aufgrund einer unzureichenden Wirksamkeit der Studienmedikation hat lediglich bei 0,3 % der Patienten stattgefunden. Letztlich oblag die Entscheidung, die in der Studie angewendete Therapieform inkl. Dosisanpassungen, bei dem jeweiligen Patienten fortzusetzen, dem Prüfarzt. Dem Prüfarzt stand es zudem offen, das Therapieschema der Studie zu beenden, wenn der Arzt der Meinung war, dass eine ausreichende Blutzuckerkontrolle bei dem jeweiligen Patienten mit dem eingesetzten Therapietyp nicht erzielt werden konnte.

Zudem zeigte sich in den bezüglich der antidiabetischen Vorbehandlung durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevante Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Mehr als 80 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit den in Deutschland zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erstattbaren Antidiabetika in der zugelassenen Dosierung behandelt. Daher wird die gesamte Studienpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung als geeignet angesehen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Somit ist die Studie NN1250-3582 und ihre Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung von Insulin degludec im AWG B geeignet.

Studie NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Studienbericht zur Studie NN1250-3667 [86] bzw. dem Protokoll [99]:

NN1250-3667 war eine 26-wöchige kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (113 Studienzentren), multinationale (in 12 Ländern), Phase 3a, Treat-to-target-Extensionsstudie (zur vorangegangenen Studie NN1250-3582) mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit (nach insgesamt 78 Behandlungswochen (52 Wochen in der Studie NN1250-3582 + 26 Wochen in der Extensionsstudie)) von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (beide in Kombination mit Insulin aspart (verabreicht als Basal-Bolus-Regime) ± Metformin ± Pioglitazon) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die die 52-wöchige Studie NN1250-3582 beendeten (das heißt (d. h.) sie absolvierten die Visite 41 der Studie NN1250-3582) und eine Einverständniserklärung vor jeglichen studienbezogenen Tätigkeiten unterschrieben haben, untersucht wurden.

Bei der Screening-Visite zur Studie NN1250-3667 (die am gleichen Tag wie die Abschlussbehandlungs-Visite der Studie NN1250-3582 stattfand) wurde die Eignung der Patienten für die 26-wöchige Extensionsstudie festgestellt.

In der Extensionsstudie fand keine erneute Randomisierung statt. Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten (insgesamt 757) haben die Studienmedikationen wie in der Studie NN1250-3582 fortgesetzt: Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin ± Pioglitazon (n = 566) und Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin ± Pioglitazon (n = 191). Somit wurde das 3:1 Randomisierungsverhältnis der Studie NN1250-3582 beibehalten.

Primäre Endpunkte für den Nachweis der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit waren Unerwünschte Ereignisse, 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 unverändert fortgesetzt (siehe Beschreibung der Studie NN1250-3582 und Anhang 4-E).

Von denjenigen Patienten, die ursprünglich in die Studie NN1250-3582 randomisiert wurden, nahmen 75,2 % an der Extensionsstudie NN1250-3667 teil und 71,8 % haben diese beendet (siehe Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Verteilung der Patientenzahlen auf Haupt- (NN1250-3582) und Extensionsstudie (NN1250-3667)

Studienarm	IDeg + IAsp ± OAD	IDeg + IAsp ± OAD	Gesamt
Anzahl in die Studie NN1250-3582 randomisierter Patienten	755 (100 %)	251 (100 %)	1.006 (100 %)
Anzahl Patienten, die die ersten 52 Wochen (Studie NN1250-3582) beendet haben	618 (81,9 %)	211 (84,1 %)	829 (82,4 %)
Anzahl Patienten, die die Extensionsstudie NN1250-3667 begonnen haben	566 (75,0 %)	191 (76,1 %)	757 (75,2 %)
Anzahl Patienten, die die Extensionsstudie NN1250-3667 beendet haben	539 (71,4 %)	183 (72,9 %)	722 (71,8 %)
Quelle: [86]			

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 [95].

Somit ist auch die Gesamtpopulation der Extensionsstudie NN1250-3667 für die Nutzenbewertung von Insulin degludec in AWG B geeignet. Die Daten der Gesamtpopulation der Hauptstudie werden folgend dargestellt.

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 NN1250-3582 und NN1250-3667 konsistenten Ergebnisse wird davon ausgegangen, dass dies in der Gesamtsicht ohne fazitrelevante Konsequenz bleibt.

Studie NN1250-3668

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Studienbericht zur Studie NN1250-3668 [88] bzw. dem Protokoll [100]:

NN1250-3668 war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische (69 Studienzentren), multinationale (in 14 Ländern), Phase 3a-, Treat-to-target-Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen, in der die Flexibilität der Dosis, die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec als flexibles Regime (100 E/mL) und Insulin degludec als festes Regime (100 E/mL) gegenüber Insulin glargin (festes Regime, 100 E/mL) (alle in Kombination mit \pm Metformin \pm Sulfonylharnstoff \pm Glinide \pm Pioglitazon) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (Patienten die nur OAD einnehmen: $7\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 11\%$; Patienten die Basalinsulin \pm OAD einnehmen: $7\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10\%$) und einem BMI $\leq 40 \text{ kg/m}^2$, die mindestens 3 Monate vor dem Screening entweder nur mit OAD oder Basalinsulin \pm OAD vorbehandelt wurden und für die eine Therapieoptimierung infrage kam, untersucht wurden.

Patienten, die mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten, Rosiglitazon, DPP-IV Inhibitoren oder α -Glucosidase Inhibitoren vortherapiert waren, mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese, mit eingeschränkter Leber- (ALAT $\geq 2,5x$ Obergrenze des Normalwerts) oder Nierenfunktion (Serum-Kreatinin $\geq 125 \mu\text{mol/L}$ für Männer und $\geq 110 \mu\text{mol/L}$ für Frauen oder gemäß lokaler Metformin-Zulassung) oder mit rezidivierenden schweren Hypoglykämien in der Anamnese wurden von der Studie ausgeschlossen (vollständige Auflistung der Ausschlusskriterien siehe Anhang 4-E).

Das Studiendesign der Studie NN1250-3668 wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA und FDA zur Durchführung klinischer Studien im AWG Diabetes mellitus festgelegt [5, 98].

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

Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten (insgesamt 687) wurden im Verhältnis 1:1:1 zu einem der folgenden drei Studienarme randomisiert: Insulin degludec (flexibles Regime) \pm Metformin \pm Sulfonylharnstoff \pm Glinide \pm Pioglitazon (n = 229), Insulin degludec (festes Regime) \pm Metformin \pm Sulfonylharnstoff \pm Glinide \pm Pioglitazon (n = 228) und Insulin glargin (festes Regime) \pm Metformin \pm Sulfonylharnstoff \pm Glinide \pm Pioglitazon (n = 230). Ein 1:1:1-Randomisierungsverhältnis wurde gewählt, um eine ausreichende Anzahl Patienten zu gewährleisten, die Insulin degludec (flexibles Regime) erhalten sollten.

Die Patienten wurden nach deren vorangegangener antidiabetischer Behandlung bezüglich der folgenden Merkmale stratifiziert, um eine annähernd gleiche Verteilung in allen Studienarmen zu gewährleisten:

- Basal: Basalinsulin mindestens 1x täglich
- OAD: nur OAD (nicht relevant für das vorliegende AWG B)
- Basal und OAD: jegliche Kombination mit Basalinsulin mindestens 1x täglich und OAD.

Die Metformin-, Sulfonylharnstoff-, Glinide- und Pioglitazon-Therapien zu Studienbeginn sollten (sofern zutreffend) während der Behandlungsphase fortgesetzt und nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.

Die Umstellung von den vorherigen Insulintherapien auf die Studienmedikation ist in der folgenden Tabelle 4-24 dargestellt:

Tabelle 4-24: Umstellung von vorherigem Insulintherapieregime auf die Studienmedikation in der Studie NN1250-3668

Vorherige Insulintherapie	Startdosis von in Insulin degludec oder Insulin glargin
NPH oder anderes Basalinsulin	<p>Falls das vorherige Basalinsulin 1x täglich gegeben wurde, wurde die gleiche Anzahl Einheiten 1x täglich gegeben.</p> <p>Falls das vorherige Basalinsulin mehr als 1x täglich gegeben wurde, wurde die tägliche Gesamtdosis berechnet. Für Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Insulin glargin-Arm war eine Reduktion um 20-30 % gemäß Zulassung, • im Insulin degludec-Arm war eine Reduktion der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes <p>vorgesehen.</p>

Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen. Die Dosierung von Insulin degludec (flexibles und festes Regime) und Insulin glargin (festes Regime) wurde gemäß des in der Tabelle 4-25 beschriebenen Titrationsschemas basierend auf NPG-Werten angepasst. Insulin degludec im festen Regime (3 mL FlexPen[®]) wurde 1x täglich zum Abendessen, Insulin degludec im flexiblen Regime (3 mL FlexPen[®]) wurde Montag, Mittwoch und Freitag vor dem Frühstück und Dienstag, Donnerstag, Samstag und Sonntag ab dem Abendessen und Insulin glargin (Lantus[®], 3 mL SolarStar[®]) - je nach lokaler Zulassung – 1x täglich zur gleichen Tageszeit verabreicht. Der Flex-Arm der Studie wird aufgrund der nicht vorhandenen Zulassung nicht weiter betrachtet.

Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt.

Tabelle 4-25: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie NN1250-3668

Nüchternplasmaglucoese (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
Nüchternplasmaglucoese (vor dem Frühstück)		Änderung der Dosierung (Einheiten)
< 3,1*	< 56*	- 4**
< 3,9*	< 70*	- 2***
*: Reduktion der Insulindosis bei niedrigen Plasmaglucoesewerten 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 NN1250-3668 für die Nutzenbewertung

In Studie NN1250-3668 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“ [98].

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 [53].

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)) [6], aber die zu Woche 26 erreichten NPG-Mittelwerte lagen bei der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation im Insulin degludec- bzw. Insulin glargin-Arm entsprechend bei 5,3 bzw. 6,0 mmol/L (95 bzw. 108 mg/dL) und damit nahe am bzw. 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 [100].

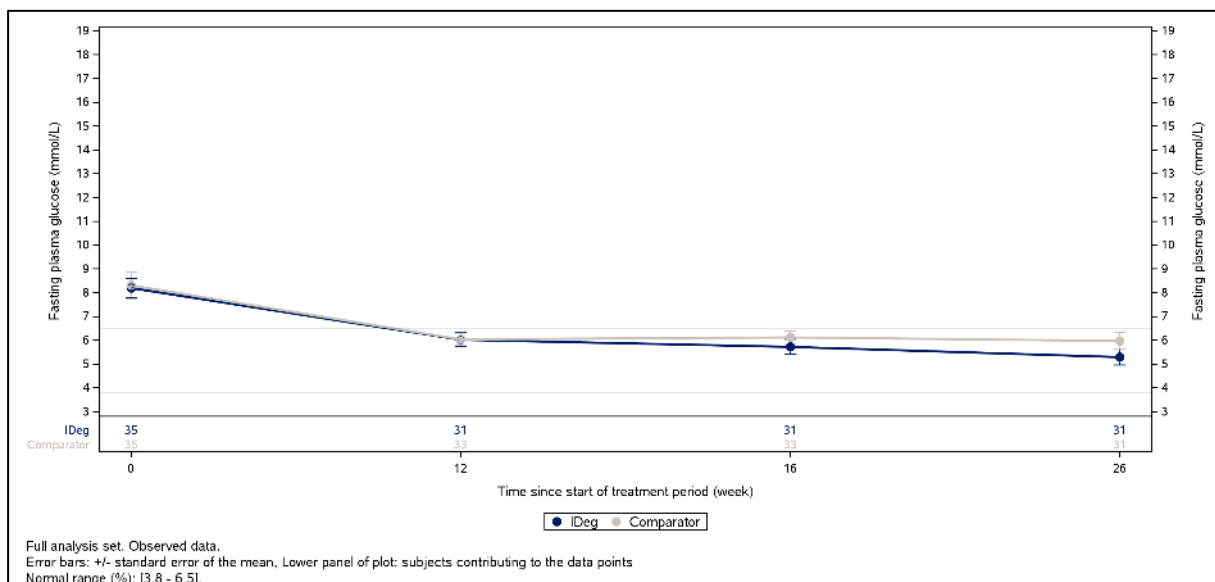


Abbildung 9: Verlauf der NPG-Mittelwerte in der Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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.

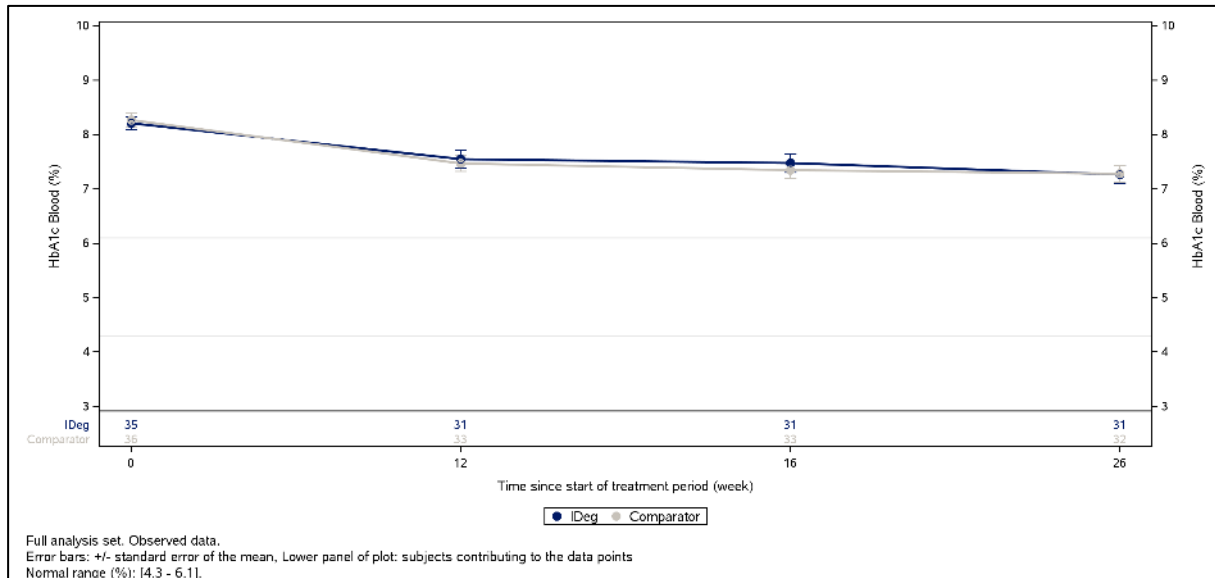


Abbildung 10: Verlauf der HbA_{1c}-Werte in der Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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 % (für Insulin-vorbehandelte Patienten) als Einschlusskriterium für die Studie liegt zwar nah im von der NVL empfohlenen Zielkorridor für die HbA_{1c}-Werte (6,5 bis 7,5 %) [6], jedoch hatten die eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studie einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,2 % (siehe Tabelle 4-17). Daher können die meisten Teilnehmer der Studie als Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle angesehen werden.

Die entsprechend der unzureichenden Blutzuckerkontrolle notwendige Optimierung der Insulintherapie, die in der Studie NN1250-3668 in Form eines Wechsels der Basalinsulin-komponente mit Dosissteigerung (siehe Abbildung 11) durchgeführt wurde, hat in beiden Studienarmen mit der gleichen Therapiestrategie stattgefunden und war eine adäquate Möglichkeit der Therapieoptimierung (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1.2). Mit der Einwilligung zur Studienteilnahme haben die Patienten die Therapie während der Studie NN1250-3668 als für sie adäquat und gewünscht angesehen. Ebenso haben die Prüfarzte mit Einschluss der Patienten die in der Studie eingesetzte Therapieform als adäquate Optimierung der bestehenden Therapie eingeschätzt.

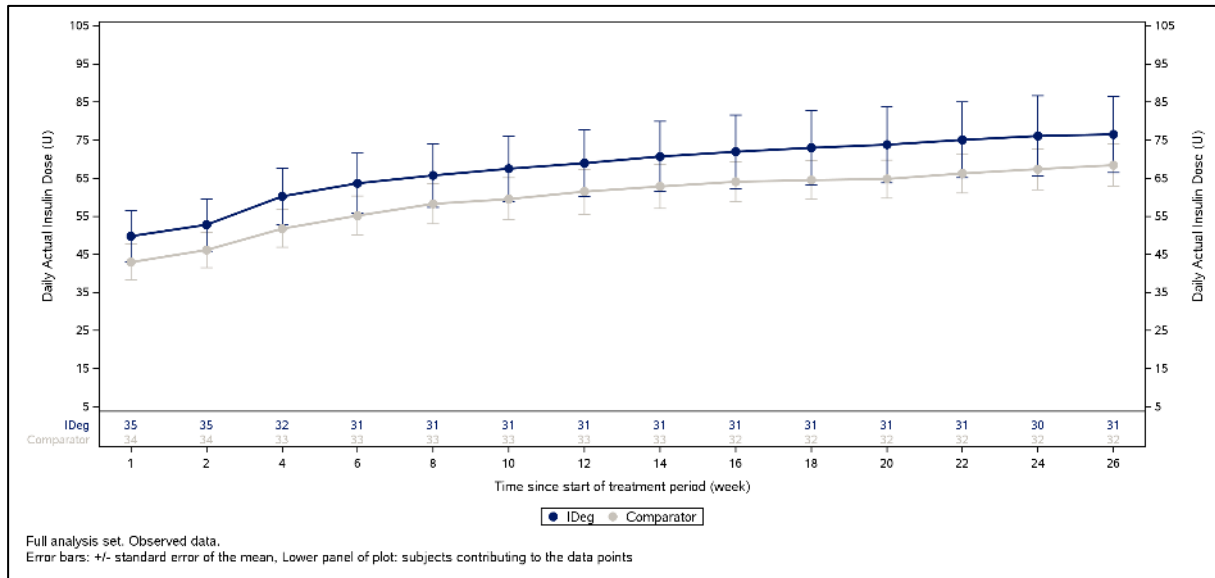


Abbildung 11: Tägliche tatsächliche Insulindosis in der Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Die erreichten HbA_{1c}-Werte (Reduktion in beiden Studienarmen um ca. 1 %-Punkt, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3) zeigen, dass eine Optimierung der Therapie tatsächlich stattgefunden hat. Es gab in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation keine Therapieabbrüche aufgrund einer unzureichenden Wirksamkeit der Studienmedikation. Letztlich oblag die Entscheidung, die in der Studie angewendete Therapieform inkl. Dosisanpassungen, bei dem jeweiligen Patienten fortzusetzen, dem Prüfarzt. Dem Prüfarzt stand es zudem offen, das Therapieschema der Studie zu beenden, wenn der Arzt der Meinung war, dass eine ausreichende Blutzuckerkontrolle bei dem jeweiligen Patienten mit dem eingesetzten Therapietyp nicht erzielt werden konnte.

Zudem zeigte sich in den bezüglich der antidiabetischen Vorbehandlung durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevante Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Aufgrund der Beschränkung der zVT dieses AWG auf Metformin als mögliches OAD im Rahmen einer Basal unterstützten Oralen Therapie (BOT) und zur Wahrung der Strukturgleichheit der Studienarme, wird die sog. „Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation“ für die vorliegende Nutzenbewertung als geeignet angesehen und alleinig bei der Ableitung des Zusatznutzen berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Somit ist Studie NN1250-3668 grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Insulin degludec geeignet. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die für AWG B relevante „Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation“ herangezogen. Die Daten der „Insulin-vorbehandelten Subpopulation“ werden ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Studie NN1250-3998

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Studienbericht zur Studie NN1250-3998 [90] bzw. dem Protokoll [11]:

NN1250-3998 war eine 2x (für jede Studienmedikation) 32-wöchige randomisierte, kontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische (143 Studienzentren), Phase 3b-, Treat-to-target-, Cross-over-Studie mit zwei Behandlungsarmen, in der das Auftreten von Hypoglykämien unter Insulin degludec (100 E/mL) gegenüber Insulin glargin (100 E/mL), beide mit oder ohne OAD (außer Sulfonylharnstoffe/Glinide), bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, einem $HbA_{1c} \leq 9,5\%$ und einem $BMI \leq 45 \text{ kg/m}^2$, die mindestens 26 Wochen vor dem Screening mit einem Basalinsulin (1- oder 2x täglich) mit oder ohne OAD (Metformin, DPP-IV Inhibitor, α -Glucosidase Inhibitor, Thiazolidindion, SGLT-2 Inhibitor) behandelt wurden, untersucht wurde. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten weiterhin mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoglykämie aufweisen²⁴:

- a) mindestens eine schwere Hypoglykämie (gemäß ADA-Definition) innerhalb des letzten Jahres
- b) moderate chronische Niereninsuffizienz, definiert als GRF zwischen 30 und 59 mL/min/1,73 m² nach CKD-EPI-Formel²⁵
- c) Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung (Beeinträchtigte autonome Reaktionen (Zittern, Schwitzen, Herzklopfen und Hunger) während einer vorangegangenen Hypoglykämie)
- d) Behandlung mit Insulin seit mehr als fünf Jahren
- e) Hypoglykämie (definiert als Hypoglykämie-assoziierte Symptome und/oder niedrige Blutzuckerwerte ($\leq 70 \text{ mg/dL}$ ($\leq 3,9 \text{ mmol/L}$)) innerhalb der letzten zwölf Wochen vor dem Screening

Patienten, die mit einem Bolusinsulin (als Monotherapie oder als Teil von Mischinsulin) oder mit einem anderen als in den Einschlusskriterien genannten Antidiabetikum vortherapiert waren, mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese, mit eingeschränkter Leberfunktion (ALAT oder Aspartat-Aminotransferase $\geq 2,5x$ Obergrenze des Normalwerts) oder schwerer Niereninsuffizienz (GFR $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ nach CKD-EPI-Formel) wurden von der Studie ausgeschlossen (vollständige Auflistung der Ausschlusskriterien siehe Anhang 4-E).

²⁴ Ziel bezüglich dieses Einschlusskriteriums war, dass mindestens 20 % der Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für eine schwere Hypoglykämie haben (a, b, c oder d). Die restlichen Studienteilnehmer sollten Kriterium e erfüllen.

²⁵Die CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) wird in der KDIGO-CKD-Leitlinie 2012 [101] zur Abschätzung der GFR empfohlen.

Abbildung 12 stellt das Studiendesign der Studie NN1250-3998 und die diesbezüglich verwendeten Begrifflichkeiten grafisch dar.

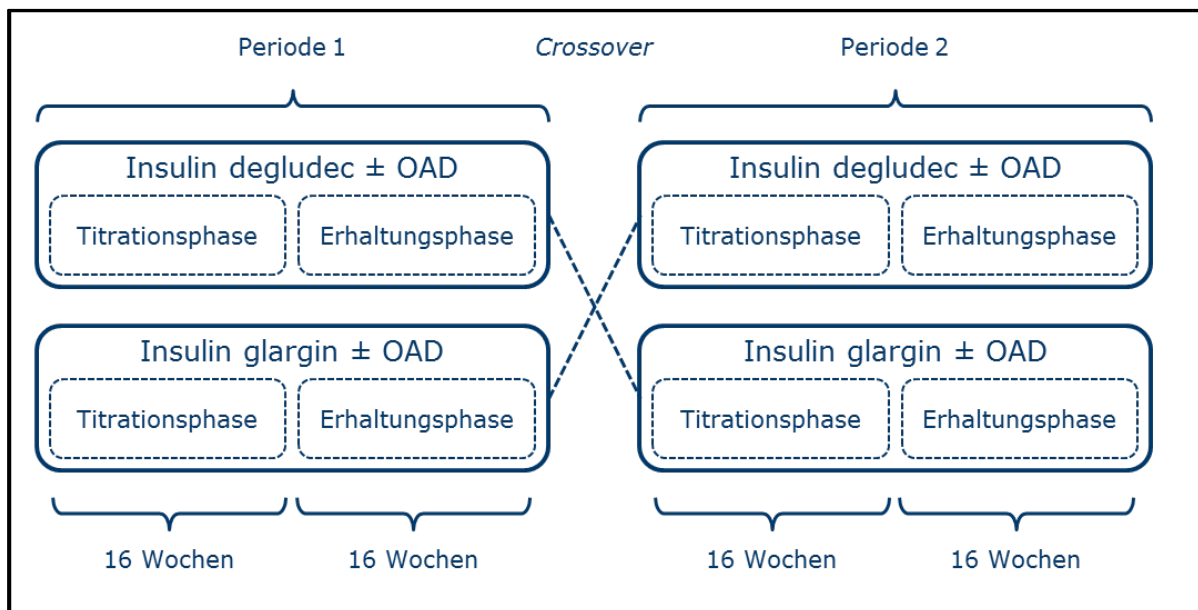


Abbildung 12: Studiendesign der Studie NN1250-3998

Die Studie bestand aus zwei Behandlungsphasen (Periode 1 und Periode 2). Am Beginn jeder Behandlungsperiode stand eine Titrationsphase, um potenzielle nachhaltige Wirkungen der Therapie durch das Cross-over-Design zu reduzieren. Deshalb bestanden die beiden Behandlungsperioden aus jeweils einer 16-wöchigen Titrationsphase und einer 16-wöchigen Erhaltungsphase, in der die Dosis stabil war.

Im Rahmen des Cross-over-Studiendesigns diente jeder Patient als seine eigene Kontrolle, wodurch der Einfluss von Störfaktoren beseitigt werden konnte, da Variabilität vermieden und so intra-individuelle Behandlungsunterschiede abgeschätzt werden konnten.

Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl treatment emergent schwerer (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen Hypoglykämien während der Erhaltungsphasen.

Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten (insgesamt 721) wurden im Verhältnis 1:1 zu einem der folgenden zwei Studienarme randomisiert: Insulin degludec ± OAD (n = 361) oder Insulin glargin ± OAD (n = 360).

Nach Maßgabe des Prüfarztes wurde zu Beginn der Studie für Patienten, die vor der Studie mit Basalinsulin 2x täglich behandelt wurden, die tägliche Gesamtdosis um 20 % reduziert. Für Patienten, die vor der Studie mit Basalinsulin 1x täglich behandelt wurden, erfolgte keine Änderung der Basaldosis. Zum Cross-over (vor Beginn der Periode 2) wurde die letzte Dosierung von Insulin degludec bzw. Insulin glargin für das nachfolgend jeweils andere zu verabreichende Insulin übernommen.

Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen. Insulin degludec und Insulin glargin (beide 10 mL Durchstechflasche) wurden 1x täglich zur gleichen Tageszeit verabreicht. Die Dosierung von Insulin degludec und Insulin glargin wurde während der beiden 16-wöchigen Titrationsphasen gemäß des in der Tabelle 4-26 beschriebenen Titrationsschemas basierend auf NPG-Werten angepasst. Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt.

Tabelle 4-26: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie NN1250-3998

Nüchternplasmaglucose (vor dem Frühstück) (Mittelwert)		Änderung der Dosierung (Einheiten)
mmol/L	mg/dL	
4,0-5,0	71-90	keine Anpassung
5,1-7,0	91-126	+ 2
7,1-8,0	127-144	+ 4
8,1-9,0	145-162	+ 6
> 9,0	> 162	+ 8
Nüchternplasmaglucose (vor dem Frühstück) (niedrigster Wert)		Änderung der Dosierung (Einheiten)
< 3,1	< 56	
3,1-3,9	56-70	

Die Therapie mit OAD wurden während der gesamten Studie unverändert fortgesetzt, es sei denn, es ergaben sich Bedenken bezüglich Sicherheit.

Im Anschluss an die erste 16-wöchige Erhaltungsphase (nach insgesamt 32 Wochen Behandlung in Periode 1) erfolgte ein Wechsel von Insulin degludec auf Insulin glargin bzw. umgekehrt. Die Dosis für das jeweils andere Basalinsulin wurde eins zu eins übernommen. Dem Cross-over schlossen sich weitere 32 Wochen Behandlung (16-wöchige Titrationsphase + 16-wöchige Erhaltungsphase, genannt Periode 2) an.

Eignung der Studie NN1250-3998 für die Nutzenbewertung

In Studie NN1250-3998 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“ [98]. Die Studie wurde ebenso entsprechend der Empfehlungen der FDA an angemessene und ordnungsgemäß kontrollierte Studien durchgeführt [102].

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.

Die individuelle klinische Situation der Patienten (z. B. hypoglykämische Symptome, glykämische Kontrolle) wurde bei Entscheidungen bezüglich Titration der Insulindosierung immer berücksichtigt. Der Prüfarzt war gemäß seiner Einschätzung bezüglich des Patienten immer in der Lage, etwaige Vorgaben ggf. zu überstimmen und patientenindividuelle therapeutische Entscheidungen zu treffen.

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)) [6], aber die zu Woche 32 erreichten NPG-Mittelwerte lagen im Insulin degludec- und Insulin glargin-Arm entsprechend bei 6,0 mmol/L (108 mg/dL) und damit im Bereich des in der NVL empfohlenen Zielkorridors (Abbildung 13).

Weiterhin waren die Kriterien für die Dosiserhöhung sowie die entsprechenden Dosisschritte in den beiden Behandlungsarmen identisch. Die Titration der Insulindosis oblag letztlich immer der Maßgabe des Prüfarztes [90].

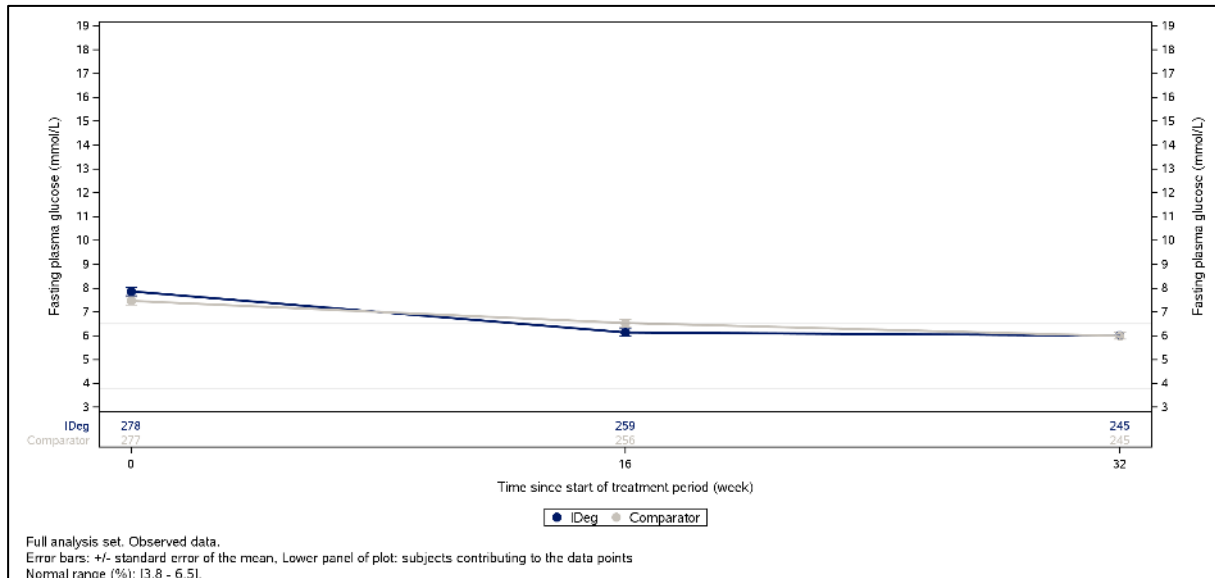


Abbildung 13: Verlauf der NPG-Mittelwerte in der Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Die HbA_{1c}-Werte beider Studienarme verliefen gleichmäßig über den gesamten Studienzeitraum (siehe Abbildung 14), 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.

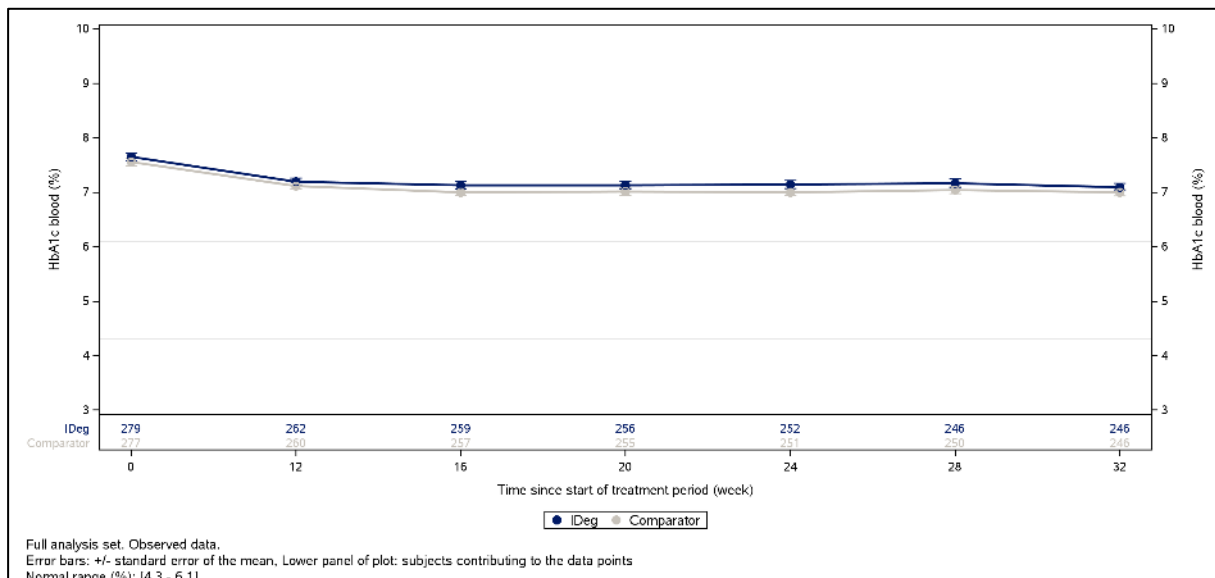


Abbildung 14: Verlauf der HbA_{1c}-Werte in der Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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.

Durch das Einschlusskriterium bezüglich HbA_{1c}-Wert in Höhe von $\leq 9,5\%$ wäre grundsätzlich der Einschluss von Patienten, die bereits im entsprechenden Zielkorridor laut NVL (6,5 bis 7,5 %) [6] liegen, möglich, jedoch hatten die eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studie einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 7,6 % (siehe Tabelle 4-19). Daher können die Teilnehmer der Studie als Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle angesehen werden.

Die entsprechend der unzureichenden Blutzuckerkontrolle notwendige Optimierung der Insulintherapie, die in der Studie NN1250-3998 in Form eines Wechsels der Basalinsulin-komponente mit Dosissteigerung (siehe Abbildung 15) durchgeführt wurde, hat in beiden Studienarmen mit der gleichen Therapiestrategie stattgefunden und war eine adäquate Möglichkeit der Therapieoptimierung (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1.2). Mit der Einwilligung zur Studienteilnahme haben die Patienten die Therapie während der Studie NN1250-3998 als für sie adäquat und gewünscht angesehen. Ebenso haben die Prüfarzte mit Einschluss der Patienten die in der Studie eingesetzte Therapieform als adäquate Optimierung der bestehenden Therapie eingeschätzt.

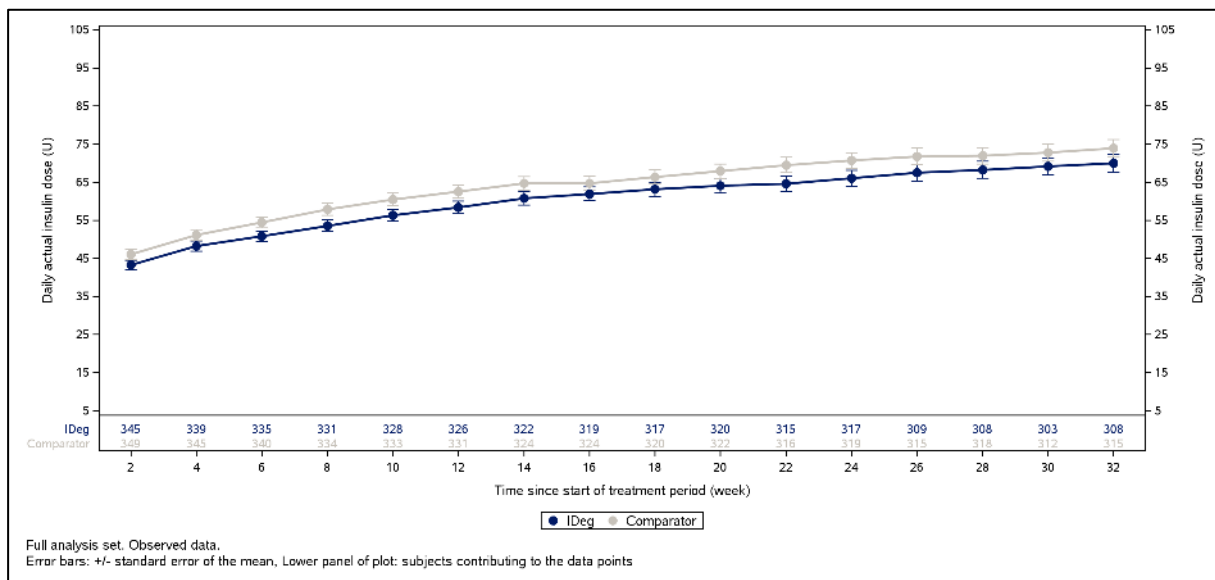


Abbildung 15: Tägliche tatsächliche Insulindosis in der Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Die erreichten HbA_{1c}-Werte (Reduktion in beiden Studienarmen um 0,49 bzw. 0,58 %-Punkte, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3) zeigen, dass eine Optimierung der Therapie tatsächlich stattgefunden hat. Ein Abbruch der Therapie aufgrund einer unzureichenden Wirksamkeit der Studienmedikation hat in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1 lediglich bei 0,2 % der Patienten stattgefunden. Letztlich oblag die Entscheidung, die in der Studie angewendete Therapieform inkl. Dosisanpassungen, bei dem jeweiligen Patienten fortzusetzen, dem Prüfarzt. Dem Prüfarzt stand es zudem offen, das Therapieschema der Studie zu beenden, wenn der Arzt der Meinung war, dass eine ausreichende Blutzuckerkontrolle bei dem jeweiligen Patienten mit dem eingesetzten Therapietyp nicht erzielt werden konnte.

Zudem zeigte sich in den bezüglich der antidiabetischen Vorbehandlung durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevante Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Aufgrund der Beschränkung der zVT dieses AWG auf Metformin als mögliches OAD im Rahmen einer BOT und zur Wahrung der Strukturgleichheit der Studienarme, wird die sog. „*Monotherapie-Metformin-Subpopulation*“ für die vorliegende Nutzenbewertung als geeignet angesehen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Entsprechend der Empfehlung des G-BA im Beratungsgespräch [1] wurden primär die Ergebnisse der ersten 32 Wochen der Periode 1 dargestellt. Hierbei wurden die Titrations- und Erhaltungsphase der Periode 1 (siehe gestrichelte grüne Linie in Abbildung 16) zusammengefasst. Diese Auswertung der Titrations- und Erhaltungsphase der Periode 1 wird als primär für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Analyse betrachtet und alleinig bei der Ableitung des Zusatznutzen berücksichtigt.

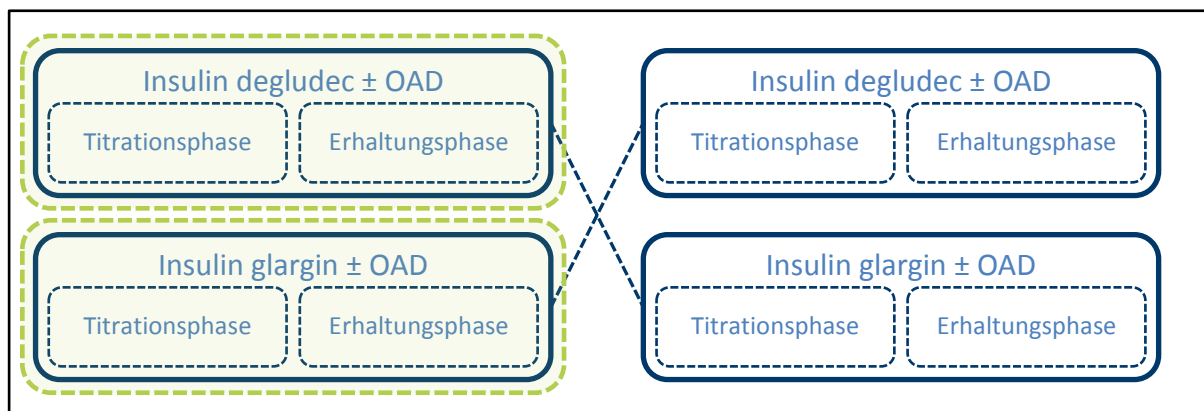


Abbildung 16: Schematische Darstellung der Auswertung von Titrations- und Erhaltungsphase der Periode 1 (Studie NN1250-3998)

Ergänzend werden die Ergebnisse der beiden Erhaltungsphasen in Periode 1 und Periode 2 dargestellt (siehe gestrichelte grüne Linie in Abbildung 17.) Die Analysen der Hypoglykämie-Endpunkte in der 16-wöchigen Erhaltungsphase wurden im Vorfeld im Protokoll festgelegt, um eine vergleichbare Blutzuckerkontrolle bei den Behandlungen sicherzustellen und einen Carry-over-Effekt zu vermeiden.

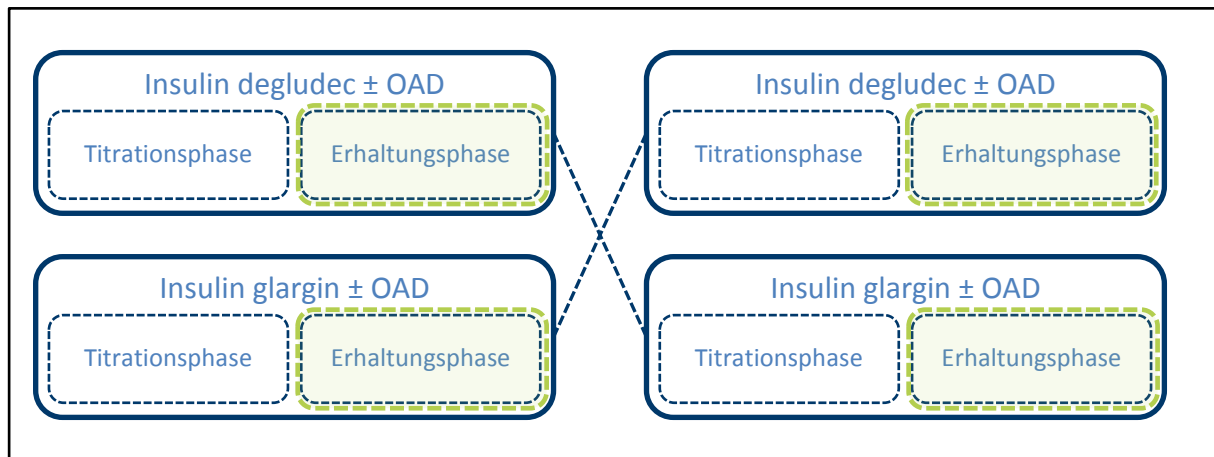


Abbildung 17: Schematische Darstellung der Auswertung der Erhaltungsphasen von Periode 1 und Periode 2 (Studie NN1250-3998)

Somit ist Studie NN1250-3998 grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Insulin degludec geeignet. Für die Ableitung des Zusatznutzen werden die Daten der Periode 1 sowie die für AWG B relevante „Monotherapie-Metformin-Subpopulation“ herangezogen. Die Daten der „CSR-Population“ (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) und die Ergebnisse der Erhaltungsphase von Periode 1 und Periode 2 werden ergänzend dargestellt.

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“ [93].

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, 93]. 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 3B, Abschnitt 3.1.2 vorgelegte Evidenz zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin nicht ebenso für Endpunkte einer längerfristigen Behandlung herangezogen werden kann.

Eine Gleichwertigkeit von kurz wirkendem Insulinanalogon mit kurz wirkendem Humaninsulin haben die Nutzenbewertungen aus dem Jahre 2006 ergeben. Die tragenden Gründe zu diesem Verfahren führen aus, dass „(...) die miteinander verglichenen Arzneimittelgruppen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind...“ [103].

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Insulin glargin und seine Metaboliten eine ähnliche Affinität zum Humaninsulinrezeptor haben wie Humaninsulin [52]. 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 3B, 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 [104, 105], 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 Neutral-Protamin-Hagedorn (NPH) (N), Insulin Lente und Insulin Lente (L) berücksichtigt) [106].

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 [107, 108] 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 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NN1250-3582	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN1250-3998	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines Interactive Voice/Web Response System (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 [16]. 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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Die Randomisierung wurde in der zugehörigen Hauptstudie unter Verwendung eines IV/WRS durchgeführt. Das 3:1-Randomisierungsverhältnis aus der vorangegangenen Studie NN1250-3582 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 [16]. 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.

NN1250-3668

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 [16]. 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.

NN1250-3998

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IV/WRS durchgeführt. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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.

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

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	NN1250-3582	NN1250-3667 Extension zur Studie NN1250-3582)	NN1250-3668	NN1250-3998
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)				
Anzahl der Todesfälle	ja	ja	ja	ja
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)				
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität				
MACE bzw. MACE-3 ^b	ja	ja	ja	ja
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	nein	nein	nein	ja
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	ja	ja	ja	ja
Gesundheitszustand mittels TRIM-D	ja	nein	ja	nein
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36	ja	nein	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				

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

Studie	NN1250-3582	NN1250-3667 Extension zur Studie NN1250-3582)	NN1250-3668	NN1250-3998
Allergische Reaktion	ja	ja	ja	ja
Reaktionen an der Injektionsstelle	ja	ja	ja	ja
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
<p>a: Auf eine Unterteilung des Endpunkts nach Tageszeit wurde aufgrund der geringen Ereigniszahl verzichtet.</p> <p>b: Kombiniertes Endpunkt mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“ (NN1250-3582/-3667/-3668) bzw. „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (NN1250-3998).</p>				

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

Tabelle 4-29: Matrix der betrachteten Populationen der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Primäre Population* (Basis für Nutzenbewertung)	Referenzpopulation*	Meta-Analyse** (eingeschlossene Studien + Populationen)
NN1250-3582	CSR-Population	-	CSR-Population
NN1250-3667 (Extension zu NN1250-3582)	CSR-Population	-	-
NN1250-3668	Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation	Insulin-vorbehandelte Subpopulation	Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation
NN1250-3998	Monotherapie-Metformin-Subpopulation (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	CSR-Population (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)	Monotherapie-Metformin-Subpopulation (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)
*Zur Herleitung der primären Subpopulationen und Referenzpopulationen siehe Abschnitt 4.3.1.1.4 **Zur Beschreibung der Meta-Analyse siehe 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 4-30: Operationalisierung von „Anzahl der Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.</p>
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	<ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.</p>

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

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

Tabelle 4-31: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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.

NN1250-3582

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	8 (1,1)	248	2 (0,8)	1,33 [0,29;6,24]	1,34 [0,28;6,34]	0,00 [-0,01;0,02]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	11 (1,5)	248	2 (0,8)	1,83 [0,41;8,21]	1,85 [0,41;8,39]	0,01 [-0,01 0,02]	0,5358 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3668

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	0 (0,0)	36	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; Ꞇ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	0 (0,0)	96	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; Ꞇ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	0 (0,0)	278	2 (0,7)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,00]	0,2478 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; Ꞗ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	0 (0,0)	360	2 (0,6)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,01;0,00]	0,4993 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; Ꞗ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)²⁶

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlar	
559	470 (99,6)	0 (0,0)	2 (0,4)	0 (0,0)	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	0 (0,0)	491	3 (0,6)	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis					

²⁶ Tabelle enthält nur Ergebnisse von Patienten, die zu beiden Perioden Daten beitragen. Ein Patient, der in der ersten Periode stirbt, kann folglich keine Daten zur zweiten Periode beitragen und wird somit nicht in dieser Tabelle gezählt (im Gegensatz zur nachfolgenden Tabelle).

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	595 (99,7)	0 (0,0)	2 (0,3)	0 (0,0)	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	0 (0,0)	618	3 (0,5)	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Todesfälle“ (RR: 1,33 [0,29;6,24]; p = 1,0000). Es ereigneten sich 8 Todesfälle (1,1 %) unter Insulin degludec und 2 Todesfälle (0,8 %) unter Insulin glargin.

Nachfolgend wird die Beschreibung der Todesfälle und deren Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Tabelle 4-42 dargestellt.

Tabelle 4-42: Darstellung der Todesfälle in der Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Studien-arm	Alter, Geschlecht	Todesursache (Preferred Term)	Vorerkrankungen in Anamnese	Zusammenhang mit der Studienmedikation (Beurteilung durch den Prüfarzt)
IDeg				
IDeg	65, M	Arteriosklerose, Hypertensive Herzkrankheit	Diabetes mellitus Typ 2 seit 1981, koronare Herzkrankheit, periphere Gefäßerkrankung, Hyperlipidämie, Hypertonie	Unwahrscheinlich
IDeg	58, M	Myokardinfarkt	Diabetes mellitus Typ 2 seit 1999, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Koronararterien-Bypass, Schlaganfall, Hypertonie, Hyperlipidämie	Unwahrscheinlich
IDeg	69, M	Intrakranielle Blutung	Diabetes mellitus Typ 2 seit 1990, Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, paroxysmales Vorhofflimmern, tiefe Venenthrombose, Hyperlipidämie	Unwahrscheinlich
IDeg	63, M	Herz-Kreislauf-Stillstand	Diabetes mellitus Typ 2 seit 1990, Hypertonie, Hyperlipidämie	Unwahrscheinlich
IDeg	68, M	Hämatemesis	Diabetes mellitus Typ 2, chronische Lebererkrankung, chronische Gastritis	Unwahrscheinlich
IDeg	67, F	Herzstillstand	Diabetes mellitus Typ 2 seit 1998, Hypertonie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung	Unwahrscheinlich
IDeg	54, M	Rektalblutung, Anämie, Myokardinfarkt	Diabetes mellitus Typ 2 seit 1996, Hypertonie, diabetische Mikro- und Makroangiopathie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Prostata-Adenom	Unwahrscheinlich
IDeg	58, M	Verkehrsunfall	Diabetes mellitus Typ 2 seit elf Jahren	Unwahrscheinlich

Studienarm	Alter, Geschlecht	Todesursache (Preferred Term)	Vorerkrankungen in Anamnese	Zusammenhang mit der Studienmedikation (Beurteilung durch den Prüfarzt)
IGlar				
IGlar	61, M	Metastasierte Tumorerkrankung	Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Dyslipidämie, ehemaliger Raucher	Unwahrscheinlich
IGlar	48, M	Myokardinfarkt	Diabetes mellitus Typ 2 seit 2005, Hypertonie, Hyperlipidämie	Möglicher Zusammenhang mit IGlar und IAsp

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Todesfälle“ (RR: 1,83 [0,41;8,21]; p = 0,5358). Es ereigneten sich insgesamt 11 Todesfälle (1,5 %) unter Insulin degludec und 2 Todesfälle (0,8 %) unter Insulin glargin. Von den insgesamt 11 Todesfällen unter Insulin degludec ereigneten sich 8 Todesfälle in der Hauptstudie NN1250-3582 und 3 Todesfälle in der Extensionsstudie. Unter Insulin glargin kamen keine neuen Todesfälle in der Extensionphase hinzu.

Die 3 in der Extensionsphase neu aufgetretenen Todesfälle und deren Zusammenhang mit der Studienmedikation sind nachfolgend in der Tabelle 4-43 beschrieben.

Tabelle 4-43: Darstellung der Todesfälle in der Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

Studienarm	Alter, Geschlecht	Todesursache (Preferred Term)	Vorerkrankungen in Anamnese	Zusammenhang mit der Studienmedikation (Beurteilung durch den Prüfarzt)
IDeg	58, M	Hirnstamtblutung	Diabetes mellitus Typ 2 seit 1983, koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Hypothyreose, Hypercholesterinämie, gastroösophageale Refluxerkrankung, Prostatahypertrophie, stabile Angina, Herzschrittmacher, nicht-proliferative diabetische Retinopathie, Neuropathie, Synkope, koronare Herzkrankheit in der familiären Vorgeschichte	Unwahrscheinlich

Studienarm	Alter, Geschlecht	Todesursache (Preferred Term)	Vorerkrankungen in Anamnese	Zusammenhang mit der Studienmedikation (Beurteilung durch den Prüfarzt)
IDeg	55, M	Unbekannte Ursache	Diabetes mellitus Typ 2 seit 2006, koronare Herzkrankheit und Hyperlipidämie; Es wurde keine Autopsie durchgeführt; Es sind keine weiteren Informationen bezüglich der Todesursache und –umstände vorhanden.	Unwahrscheinlich
IDeg	66, M	Metastasen im Zentralnervensystem, Bronchialkarzinom	Diabetes mellitus Typ 2 seit 2002, arterielle Verschlusskrankheit (linkes Bein), arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Trikuspidal- und Mitralklappeninsuffizienz, Hypercholesterinämie, diabetische Polyneuropathie	Unwahrscheinlich

NN1250-3668

In der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation trat weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin ein Todesfall auf.

NN1250-3998**Titration- und Erhaltungsphase Periode 1**

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Todesfälle“ (RR: nicht berechenbar; $p = 0,2478$). Es ereignete sich kein Todesfall (0,0 %) unter Insulin degludec und 2 Todesfälle (0,7 %) unter Insulin glargin.

Ein Zusammenhang der beiden in der Titration- und Erhaltungsphase Periode 1 unter Insulin glargin aufgetretenen Todesfälle wurde in beiden Fällen als unwahrscheinlich eingestuft (Tod aufgrund hepatobiliärer Komplikationen bei einem 77-jährigen Patienten und akuter Myokardinfarkt bei einer 62-jährigen Patientin).

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“

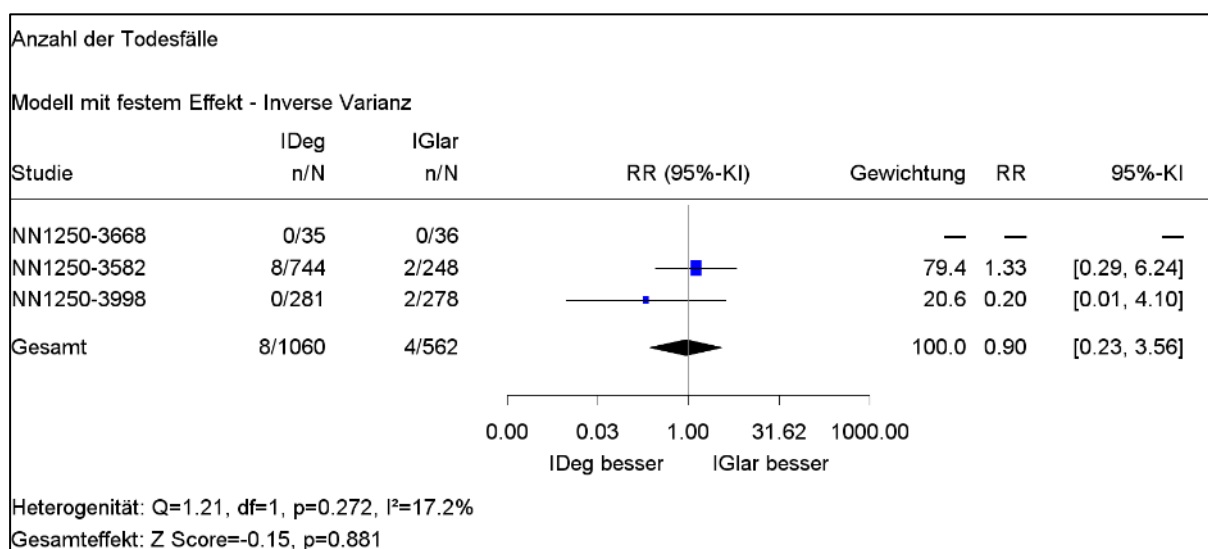


Abbildung 18: Meta-Analyse zum Endpunkt „Anzahl der Todesfälle“

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 = 0,272) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Anzahl der Todesfälle“ (RR: 0,90 [0,23;3,56]; $p = 0,881$).

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 4-44: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<p>Kombinierter Endpunkt (MACE) bestehend aus den folgenden Ereignissen („treatment emergent“):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>I46 Herzstillstand</u> I46.1 Plötzlicher Herztod, so beschrieben I46.9 Herzstillstand, nicht näher bezeichnet ○ <u>R96 Sonstiger plötzlicher Tod unbekannter Ursache</u> R96.0 Plötzlich eingetretener Tod R96.1 Todeseintritt innerhalb von weniger als 24 Stunden nach Beginn der Symptome, ohne anderweitige Angabe ○ <u>R98 Tod ohne Anwesenheit anderer Personen</u> ○ <u>R99 Sonstige ungenau oder nicht näher bezeichnete Todesursachen</u> • Nicht-tödlicher Schlaganfall (neue fokale neurologische Defizite, die vorübergehend (aber mindestens 24 Stunden anhalten) oder persistieren). <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>G46 Zerebrale Gefäßsyndrome bei zerebrovaskulären Krankheiten</u> 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 ○ <u>I61 Intrazerebrale Blutung</u> 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 ○ <u>I63 Hirninfarkt</u> (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
	<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet</u> (Zerebrovaskulärer Insult o.n.A.) • Akutes Koronarsyndrom <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>I20 Angina pectoris</u> I20.0 Instabile Angina pectoris ○ <u>I21 Akuter Myokardinfarkt</u> 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.) ○ <u>I22 Rezidivierender Myokardinfarkt</u> (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 ○ <u>I24 Sonstige akute ischämische Herzkrankheit</u> I24.0 Koronar thrombose ohne nachfolgenden Myokardinfarkt I24.8 Sonstige Formen der akuten ischämischen Herzkrankheit (Koronarinsuffizienz, coronary failure^b) I24.9 Akute ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet <p>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.</p> <p>Die Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee adjudiziert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Nur durch das CV EAC bestätigte Ereignisse wurden in die Analysen (Risiko für MACE) eingeschlossen.</p> <p>Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.</p>
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	<ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt (MACE-3) bestehend aus den folgenden Ereignissen („treatment emergent“): <ul style="list-style-type: none"> • Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache) • Nicht-tödlicher Schlaganfall • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris

Studie	Operationalisierung
	<p>Treatment emergent: Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) plus 30 Tage Nachbeobachtungszeitraum.</p> <p>Die Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee adjudiziert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Nur durch das EAC bestätigte Ereignisse wurden in die Analysen (Risiko für MACE und „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“) eingeschlossen. Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.</p>
	<p>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.</p> <p>b: Dieser zusätzliche im Studienprotokoll unter dem ICD10-Code I24.8 genannte Begriff ist in der aktuellen gültigen deutschen Version nicht enthalten.</p>

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

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

Tabelle 4-45: 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
NN1250-3582	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse von einem unabhängigen, externen und verblindeten 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.

NN1250-3582

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
742	18 (2,4)	248	4 (1,6)	1,50 [0,51;4,40]	1,52 [0,51;4,52]	0,01 [-0,01;0,03]	0,6202 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: 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 4-47: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
742	4 (0,5)	248	1 (0,4)	1,34 [0,15;11,91]	1,34 [0,15;12,03]	0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
742	3 (0,4)	248	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,00 [-0,00;0,01]	0,5771 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [‡]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
742	11 (1,5)	248	3 (1,2)	1,23 [0,34;4,36]	1,23 [0,34;4,44]	0,00 [-0,01;0,02]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [‡]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
742	29 (3,9)	248	7 (2,8)	1,38 [0,61;3,12]	1,40 [0,61;3,24]	0,01 [-0,01;0,04]	0,5573 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: 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 4-51: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
742	5 (0,7)	248	1 (0,4)	1,67 [0,20;14,24]	1,68 [0,19;14,41]	0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⊠]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
742	7 (0,9)	248	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [0,00 0,02]	0,2022 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [‡]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
742	17 (2,3)	248	6 (2,4)	0,95 [0,38;2,38]	0,95 [0,37;2,43]	-0,00 [-0,02;0,02]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [‡]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	0 (0,0)	36	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; Ꞗ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „MACE“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	1 (1,0)	95	1 (1,1)	0,98 [0,06;15,43]	0,98 [0,06;15,88]	-0,00 [-0,03;0,03]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; Ꞗ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

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

Die dem kombinierten Endpunkt „MACE“ zugrundeliegenden Ereignisse werden nachfolgend ergänzend dargestellt:

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Akutes Koronarsyndrom“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	1 (1,0)	95	1 (1,1)	0,98 [0,06;15,43]	0,98 [0,06;15,88]	-0,00 [-0,03;0,03]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: 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.

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „MACE-3“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	4 (1,4)	278	3 (1,1)	1,32 [0,30;5,84]	1,32 [0,29;5,97]	0,00 [-0,01;0,02]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	0 (0,0)	278	3 (1,1)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,00]	0,1223 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

Die dem kombinierten Endpunkt „MACE-3“ zugrundeliegenden Ereignisse werden nachfolgend ergänzend dargestellt:

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	0 (0,0)	278	1 (0,4)	Not est.	Not est.	-0,00 [-0,01;0,00]	0,4973 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; Ꞗ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	1 (0,4)	278	1 (0,4)	0,99 [0,06;15,74]	0,99 [0,06;15,90]	-0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; Ꞗ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	3 (1,1)	278	2 (0,7)	1,48 [0,25;8,81]	1,49 [0,25;8,98]	0,00 [-0,01;0,02]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „MACE-3“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	5 (1,4)	360	3 (0,8)	1,67 [0,40;6,92]	1,68 [0,40;7,07]	0,01 [-0,01;0,02]	0,7250 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	0 (0,0)	360	3 (0,8)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,02;0,00]	0,2490 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Die dem kombinierten Endpunkt „MACE-3“ zugrundeliegenden Ereignisse werden nachfolgend ergänzend dargestellt:

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	1 (0,3)	360	1 (0,3)	1,00 [0,06;15,93]	1,00 [0,06;16,05]	0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	1 (0,3)	360	1 (0,3)	1,00 [0,06;15,93]	1,00 [0,06;16,05]	0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	3 (0,8)	360	2 (0,6)	1,50 [0,25;8,92]	1,50 [0,25;9,06]	0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3582

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des kombinierten Endpunkts „MACE“ (RR: 1,50 [0,51;4,40]; $p = 0,6202$).

Bezüglich der Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ (RR: 1,34 [0,15;11,91]; $p = 1,0000$), „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ (RR nicht berechenbar; $p = 0,5771$) und „Akutes Koronarsyndrom“ (RR: 1,23 [0,34;4,36]; $p = 1,0000$) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des kombinierten Endpunkts „MACE“ (RR: 1,38 [0,61;3,12]; $p = 0,5573$).

Bezüglich der Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ (RR: 1,67 [0,20;14,24]; $p = 1,0000$), „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ (RR nicht berechenbar; $p = 0,2022$) und „Akutes Koronarsyndrom“ (RR: 0,95 [0,38;2,38]; $p = 1,0000$) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

NN1250-3668

In der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin Subpopulation trat weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin ein Ereignis auf.

NN1250-3998**Titration- und Erhaltungsphase Periode 1**

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des kombinierten Endpunkts „MACE-3“ (RR: 1,32 [0,30;5,84]; $p = 1,0000$).

Bei einer insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ (RR nicht berechenbar; $p = 0,1223$).

Bezüglich der Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ (RR nicht berechenbar; $p = 0,4973$), „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ (RR: 0,99 [0,06;15,74]; $p = 1,0000$) und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (RR: 1,48 [0,25;8,81]; $p = 1,0000$) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

In keinem der Behandlungsarme waren stumme Myokardinfarkte aufgetreten.

Titration- und Erhaltungsphase Periode 2

Für die dem Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“ zugrundeliegenden Ereignisse wird angenommen, dass deren Eintreten die Folge eines länger andauernden pathophysiologischen Veränderungsprozesses ist. Aufgrund des in der Studie durchgeführten Cross-overs und der von der Zulassungsbehörde FDA empfohlenen Nachbeobachtungsperiode in Höhe von 30 Tagen ist ein in Periode 2 auftretendes Ereignis nicht mehr mit ausreichender Sicherheit einer der beiden Studienmedikationen zuzuschreiben²⁷.

Daher ist bezüglich der oben dargestellten und beschriebenen Ergebnisse zu beachten, dass sich die statistischen Auswertungen nur auf die Titration- und Erhaltungsphase der Periode 1 beziehen. Die Beschreibung aller in der Studie NN1250-3998 aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse kann dem Studienbericht [90] entnommen werden.

²⁷ Dies steht im Gegensatz zu beispielsweise Hypoglykämien (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6), die ein vergleichsweise „kurzfristiges“ Ereignis darstellen.

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“

Aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen des MACE-Endpunktes in den in diesem AWG betrachteten Studien (in NN 1250-3668, -3582, -3667 vs. NN 1250-3998) wurde keine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse durchgeführt. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der einzelnen Studien (NN1250-3668, -3582, -3667 und -3998) herangezogen.

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 4-67: Operationalisierung von „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	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.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Messung des HbA _{1c} -Wertes mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. Die mittlere Änderung des HbA _{1c} -Wertes wurde als Differenz des Wertes nach 78 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.
NN1250-3668	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.
NN1250-3998	Messung des HbA _{1c} -Wertes mittels Standardmethoden im Zentrallabor. Die mittlere Änderung des HbA _{1c} -Wertes wurde als Differenz des Wertes nach 32 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 4-68: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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.

NN1250-3582

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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]
744	8,247 (0,79)	6,972 (0,9)	-1,28 (0,03)	248	8,34 (0,89)	7,021 (1,01)	-1,28 (0,05)	0,01 [-0,11;0,12]; 0,9062	-0,05 [-0,21;0,10]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-70: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

HbA _{1c} -Wert	IDeg			IGlar		
Woche	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)
Woche 0	740	8,3 (0,8)	0,0 (0,0)	247	8,4 (0,9)	0,0 (0,0)
Woche 12	691	7,2 (0,8)	-1,1 (0,8)	235	7,2 (0,8)	-1,2 (0,9)
Woche 16	677	7,0 (0,8)	-1,2 (0,9)	234	7,0 (0,8)	-1,3 (0,9)
Woche 26	649	6,9 (0,9)	-1,3 (1,0)	224	6,9 (0,8)	-1,4 (0,9)
Woche 40	630	7,0 (0,9)	-1,3 (1,0)	216	7,0 (1,0)	-1,3 (0,9)
Woche 52	624	7,0 (0,9)	-1,3 (1,0)	212	7,0 (1,0)	-1,3 (1,0)

Tabelle enthält Daten der CSR-Population.
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

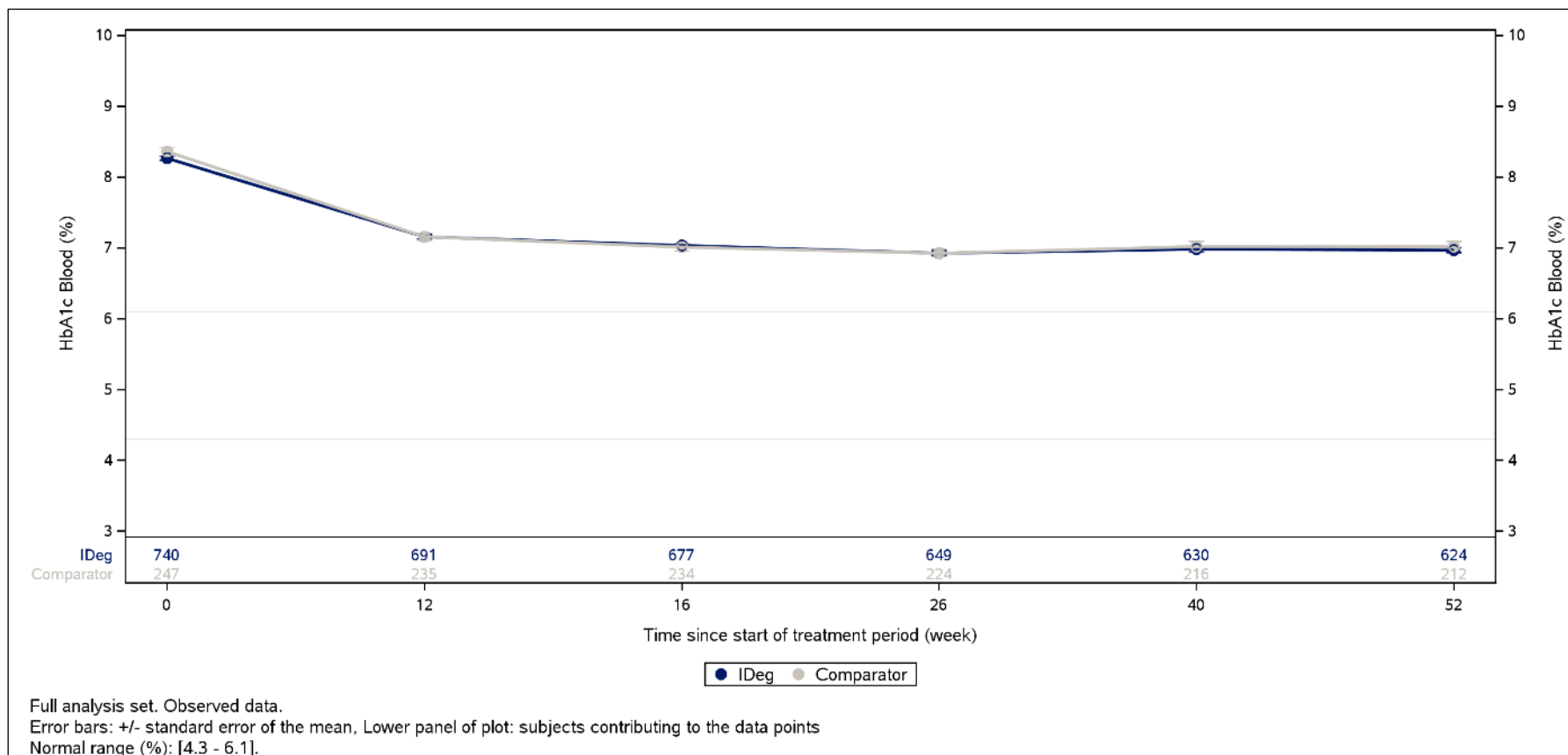


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

NN1250-3667

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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]
744	8,236 (0,79)	7,218 (1,02)	-1,01 (0,03)	248	8,323 (0,89)	7,111 (0,91)	-1,14 (0,05)	0,13 [0,00;0,25]; 0,0483	0,11 [-0,06;0,27]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-72: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

HbA _{1c} -Wert	IDeg			IGlar		
Woche	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)
Woche 0	740	8,3 (0,8)	0,0 (0,0)	247	8,4 (0,9)	0,0 (0,0)
Woche 12	691	7,2 (0,8)	-1,1 (0,8)	235	7,2 (0,8)	-1,2 (0,9)
Woche 16	677	7,0 (0,8)	-1,2 (0,9)	234	7,0 (0,8)	-1,3 (0,9)
Woche 26	649	6,9 (0,9)	-1,3 (1,0)	224	6,9 (0,8)	-1,4 (0,9)
Woche 40	630	7,0 (0,9)	-1,3 (1,0)	216	7,0 (1,0)	-1,3 (0,9)
Woche 52	624	7,0 (0,9)	-1,3 (1,0)	212	7,0 (1,0)	-1,3 (1,0)
Woche 64	555	7,1 (0,9)	-1,1 (1,1)	186	7,1 (1,0)	-1,2 (1,0)
Woche 78	544	7,2 (1,0)	-1,0 (1,1)	184	7,1 (0,9)	-1,2 (1,0)

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. N: Anzahl ausgewerteter Patienten

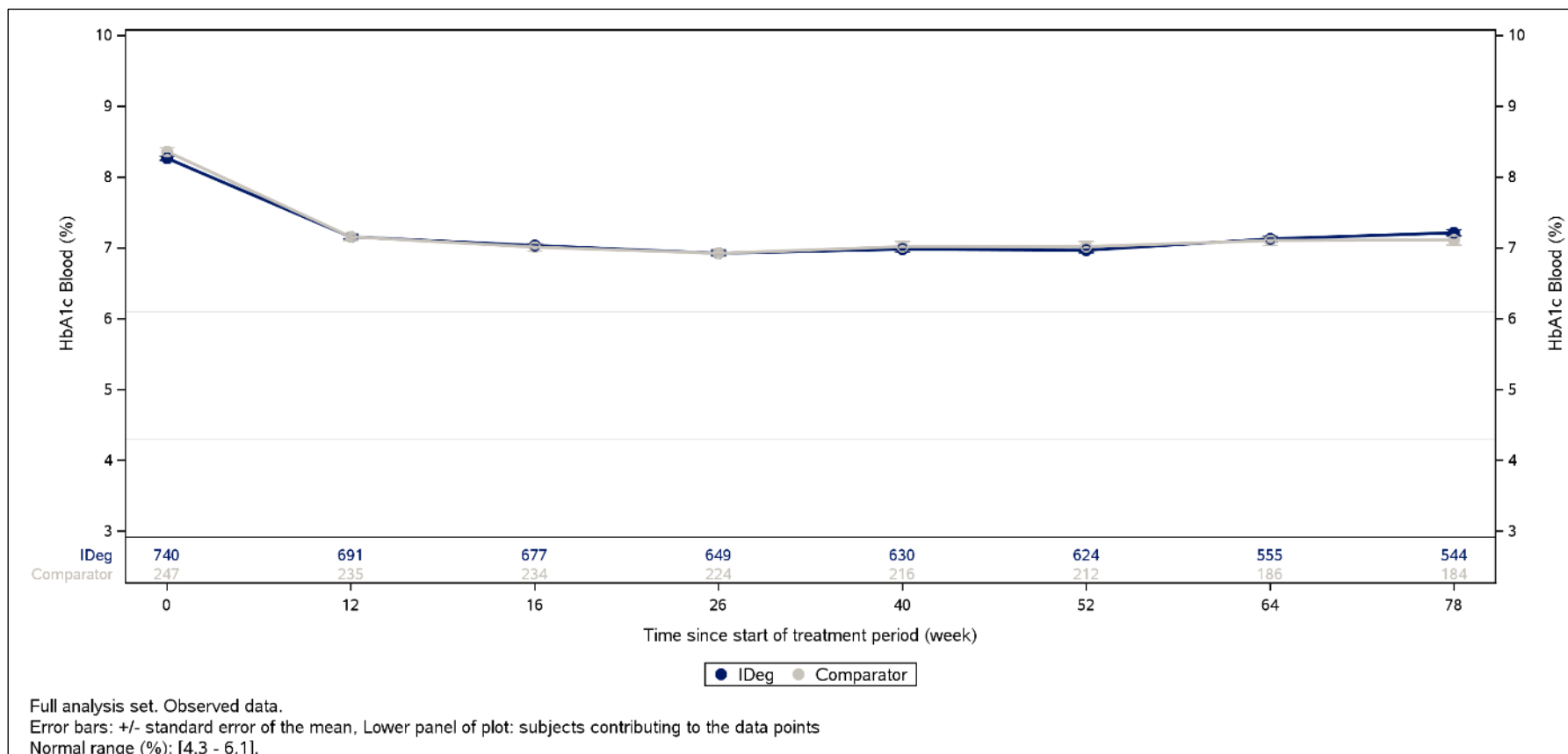


Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

NN1250-3668Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-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]
35	8,206 (0,72)	7,265 (0,91)	-0,95 (0,14)	36	8,234 (0,77)	7,281 (0,86)	-0,99 (0,14)	0,03 [-0,36;0,43]; 0,8662	-0,02 [-0,51;0,48]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-74: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

HbA _{1c} -Wert	IDeg			IGlar		
Woche	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)
Woche 0	35	8,2 (0,7)	0,0 (0,0)	36	8,3 (0,8)	0,0 (0,0)
Woche 12	31	7,6 (0,9)	-0,7 (0,8)	33	7,5 (0,9)	-0,8 (1,0)
Woche 16	31	7,5 (0,9)	-0,7 (0,8)	33	7,3 (0,8)	-0,9 (1,0)
Woche 26	31	7,3 (0,9)	-0,9 (0,8)	32	7,3 (0,9)	-1,0 (0,9)

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation.
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

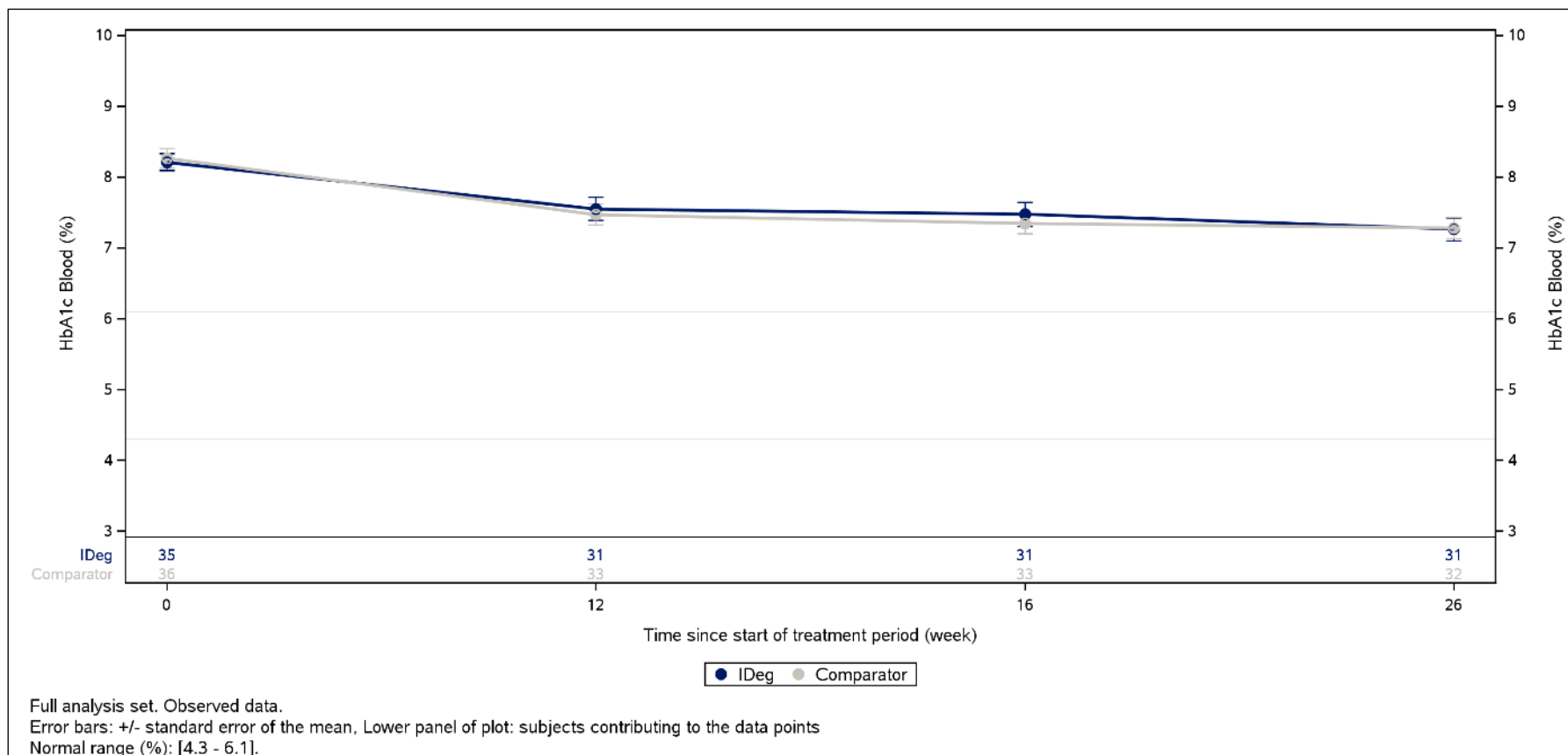


Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-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]
97	8,215 (0,74)	7,372 (0,83)	-0,85 (0,08)	96	8,34 (0,78)	7,27 (0,78)	-1,06 (0,08)	0,21 [-0,01;0,43]; 0,0587	0,13 [-0,18;0,43]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-76: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

HbA _{1c} -Wert	IDeg			IGlar		
Woche	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)
Woche 0	96	8,2 (0,8)	0,0 (0,0)	95	8,3 (0,8)	0,0 (0,0)
Woche 12	87	7,5 (0,8)	-0,7 (0,8)	84	7,5 (0,8)	-0,9 (0,9)
Woche 16	87	7,4 (0,8)	-0,8 (0,8)	84	7,3 (0,7)	-1,0 (1,0)
Woche 26	86	7,4 (0,8)	-0,8 (0,8)	83	7,3 (0,8)	-1,1 (0,9)

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation.
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

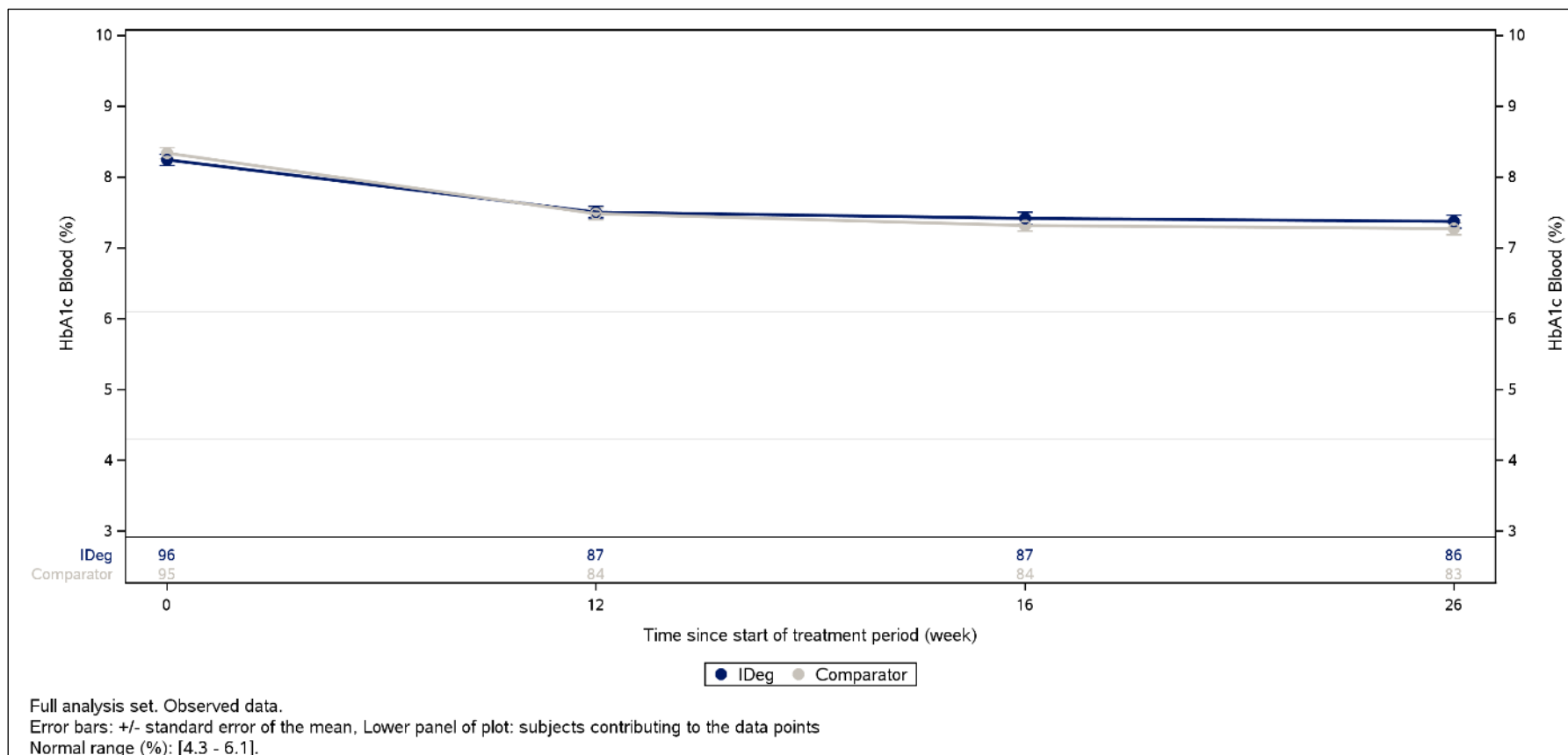


Abbildung 22: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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]
281	7,605 (1,12)	7,096 (1,05)	-0,49 (0,05)	278	7,583 (1,08)	6,999 (1,04)	-0,58 (0,05)	0,10 [-0,03;0,23]; 0,1443	0,09 [-0,08;0,27]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-78: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

HbA _{1c} -Wert	IDeg			IGlar		
	Woche	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)	N	Mittelwert (SD)
Woche 0	279	7,7 (1,1)	0,0 (0,0)	277	7,6 (1,1)	0,0 (0,0)
Woche 12	262	7,2 (1,1)	-0,4 (0,9)	260	7,1 (1,0)	-0,5 (0,8)
Woche 16	259	7,1 (1,1)	-0,5 (0,9)	257	7,0 (1,0)	-0,6 (0,9)
Woche 20	256	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	255	7,0 (1,0)	-0,6 (1,0)
Woche 24	252	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	251	7,0 (1,0)	-0,6 (1,0)
Woche 28	246	7,2 (1,1)	-0,4 (1,0)	250	7,0 (1,0)	-0,5 (1,0)
Woche 32	246	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	246	7,0 (1,0)	-0,6 (1,1)

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1.
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

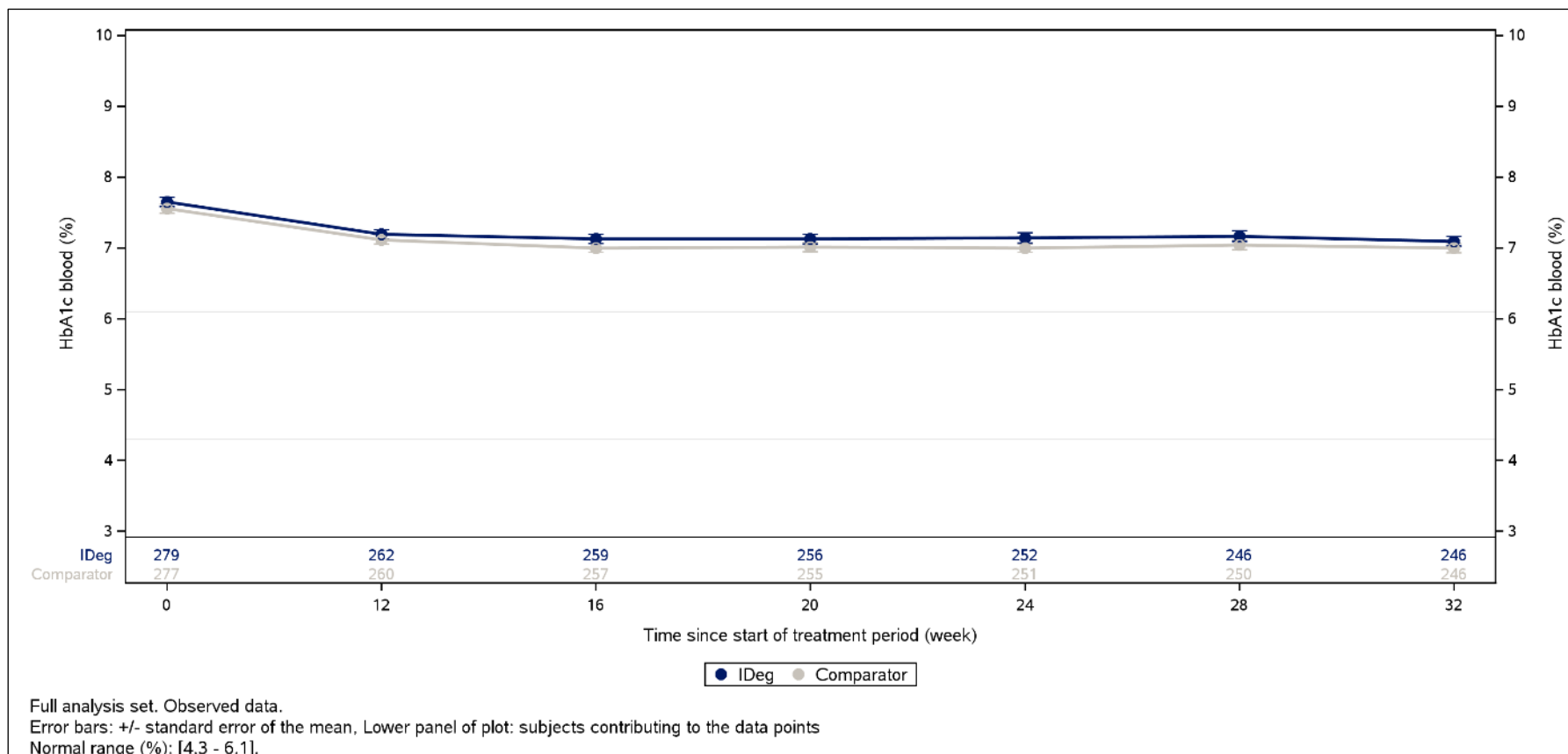


Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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]
360	7,549 (1,11)	7,062 (1,07)	-0,48 (0,04)	360	7,564 (1,07)	6,977 (1,03)	-0,58 (0,04)	0,10 [-0,02;0,21]; 0,1026	0,08 [-0,08;0,24]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-80: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

HbA _{1c} -Wert	IDeg			IGlar		
Woche	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)
Woche 0	357	7,6 (1,1)	0,0 (0,0)	359	7,6 (1,1)	0,0 (0,0)
Woche 12	326	7,1 (1,1)	-0,4 (0,9)	329	7,1 (1,0)	-0,5 (0,8)
Woche 16	321	7,1 (1,1)	-0,5 (0,9)	322	7,0 (1,0)	-0,6 (0,9)
Woche 20	320	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	321	7,0 (1,0)	-0,6 (1,0)
Woche 24	316	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	318	7,0 (1,0)	-0,6 (1,0)
Woche 28	309	7,1 (1,2)	-0,4 (1,0)	316	7,0 (1,0)	-0,6 (1,0)
Woche 32	308	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	313	7,0 (1,0)	-0,6 (1,0)

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1.
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

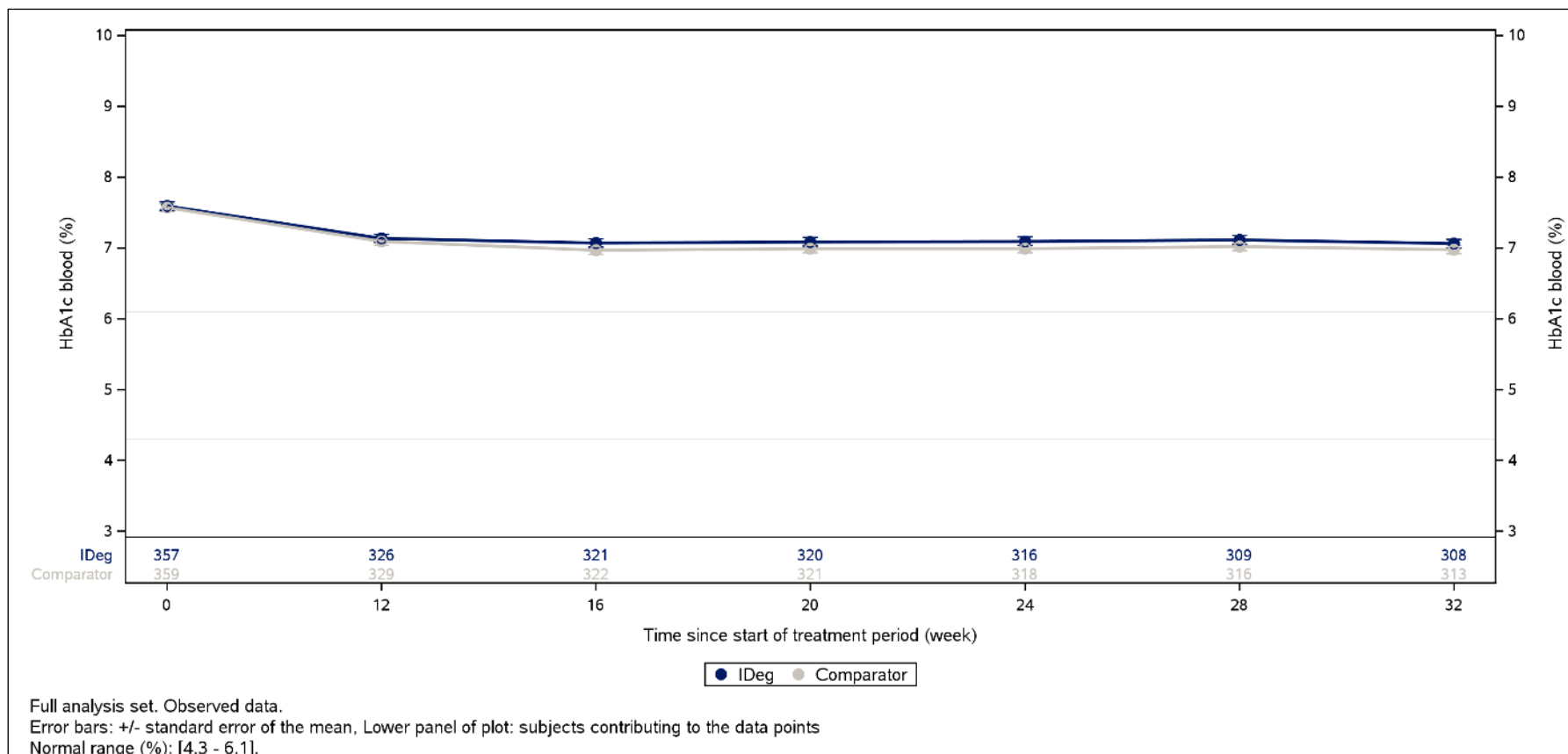


Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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]
559	7,586 (1,1)	7,107 (1,14)	-0,46 (0,05)	559	7,603 (1,09)	7,084 (1,09)	-0,49 (0,05)	0,02 [-0,05;0,10]; 0,5064	0,02 [-0,11;0,15]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-82: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

HbA _{1c} -Wert	IDeg			IGlar		
	Woche	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)	N	Mittelwert (SD)
Woche 0	279	7,7 (1,1)	0,0 (0,0)	277	7,6 (1,1)	0,0 (0,0)
Woche 12	489	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	497	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)
Woche 16	487	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	495	7,1 (1,1)	-0,5 (1,1)
Woche 20	478	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	490	7,1 (1,1)	-0,5 (1,1)
Woche 24	473	7,2 (1,1)	-0,5 (1,0)	486	7,1 (1,1)	-0,5 (1,1)
Woche 28	467	7,2 (1,1)	-0,4 (1,0)	485	7,1 (1,1)	-0,5 (1,1)
Woche 32	481	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	485	7,1 (1,1)	-0,5 (1,2)

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2.
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

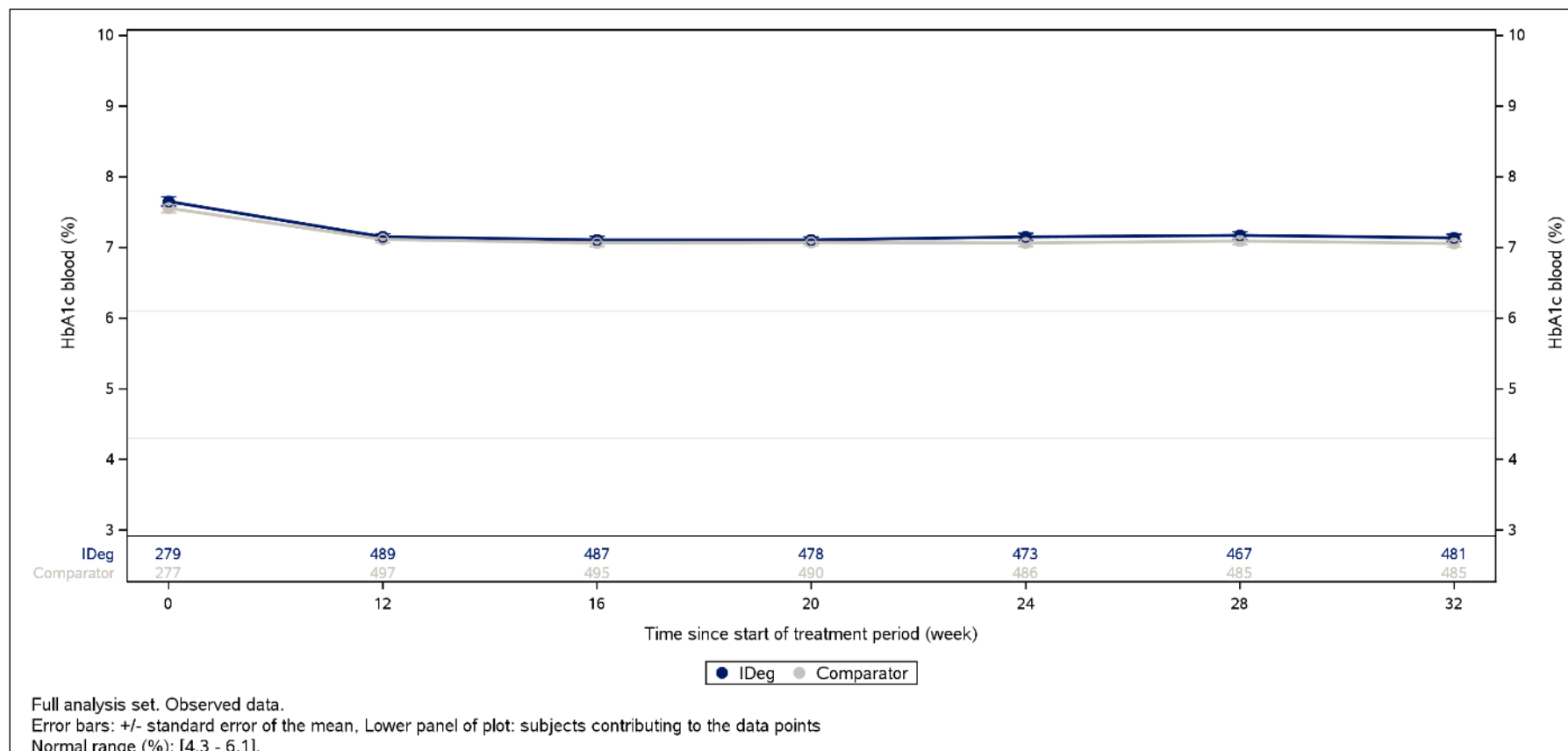


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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]
720	7,547 (1,09)	7,072 (1,15)	-0,46 (0,04)	720	7,565 (1,08)	7,04 (1,09)	-0,50 (0,04)	0,04 [-0,03;0,10]; 0,2410	0,03 [-0,08;0,14]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-84: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

HbA _{1c} -Wert	IDeg			IGlar		
Woche	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)
Woche 0	357	7,6 (1,1)	0,0 (0,0)	359	7,6 (1,1)	0,0 (0,0)
Woche 12	613	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	630	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)
Woche 16	608	7,0 (1,1)	-0,5 (1,0)	623	7,0 (1,1)	-0,5 (1,1)
Woche 20	600	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	620	7,0 (1,1)	-0,5 (1,1)
Woche 24	595	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	616	7,0 (1,1)	-0,5 (1,1)
Woche 28	589	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	612	7,1 (1,1)	-0,5 (1,1)
Woche 32	603	7,1 (1,1)	-0,5 (1,0)	616	7,0 (1,1)	-0,5 (1,1)

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2.
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

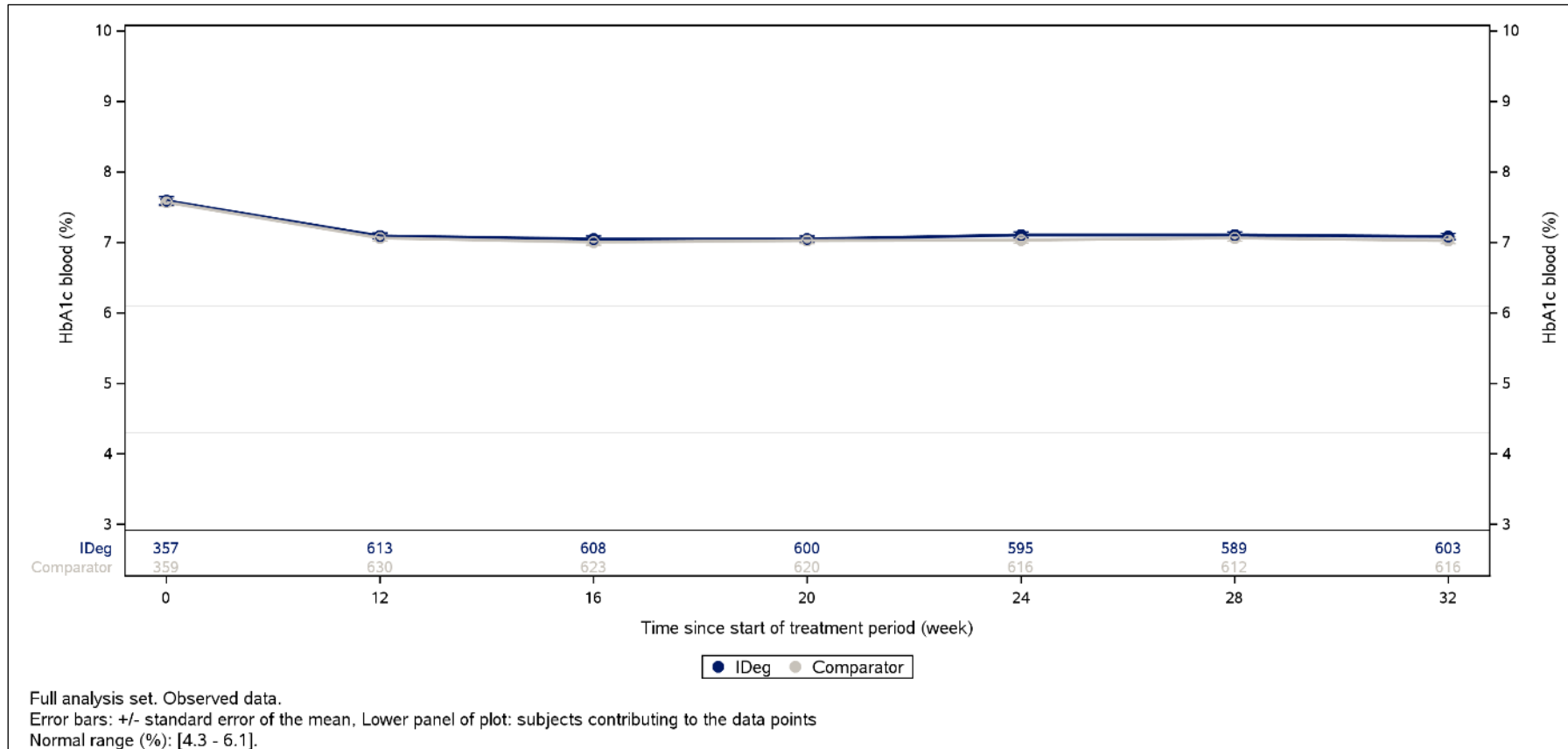


Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (adjustierte MWD: 0,01 [-0,11;0,12]; p = 0,9062).

Da die Obergrenze des 95 %-KI der adjustierten MWD $\leq 0,4$ %-Punkte betrug, wurde das primäre Ziel der Studie (Nicht-Unterlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes) erreicht [84].

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein zwischen Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar ausgeprägtes Absinken des HbA_{1c}-Wertes bis zur Woche 16. Im Anschluss an die Woche 16 zeichnete sich bezüglich des HbA_{1c}-Wertes ein Plateau mit parallelem Verlauf ab.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (adjustierte MWD: 0,13 [0,00;0,25]; p = 0,0483). Der Effekt war jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g: 0,11 [-0,06;0,27]).

Das primäre Ziel der Studie NN1250-3667 war der Nachweis der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Insulin degludec [86], sekundäre Ziele umfassten Wirksamkeitsparameter wie z. B. die Änderung des HbA_{1c}-Wertes. Die Obergrenze des 95 %-KI der statistischen Analysen der Extensionsstudie blieben ebenfalls unter der prädefinierten Nicht-Unterlegenheitsgrenze der Hauptstudie NN1250-3582.

Während der an die Studie NN1250-3582 folgenden weiteren 26 Wochen der Studie NN1250-3667 zeigten sich bezüglich des Verlaufs des HbA_{1c}-Wertes keine wesentlichen Änderungen.

NN1250-3668

Es zeigte sich in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (adjustierte MWD: 0,03 [-0,36;0,43]; p = 0,8662).

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein zwischen Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar ausgeprägtes Absinken des HbA_{1c}-Wertes bis zur Woche 26.

NN1250-3998**Titration- und Erhaltungsphase Periode 1**

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (adjustierte MWD: 0,10 [-0,03;0,23]; p = 0,1443).

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein zwischen Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar ausgeprägtes Absinken des HbA_{1c}-Wertes bis zur Woche 16. Im Anschluss an die Woche 16 zeichnete sich bezüglich des HbA_{1c}-Wertes ein Plateau mit parallelem Verlauf ab.

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.

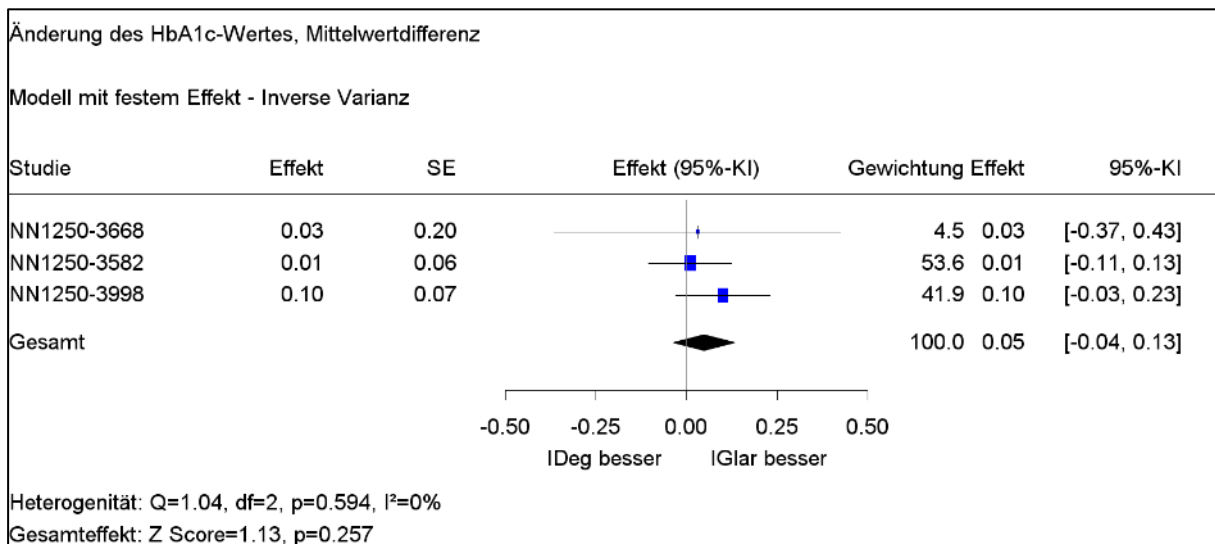
4.3.1.3.1.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (MWD)

Abbildung 27: 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 = 0,594) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (MWD: 0,05 [-0,04;0,13]; p = 0,257).

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 4-85: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels TRIM-D“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	Mittlere Änderung der folgenden TRIM-D Domänen nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> • Tägliches Leben • Psychologische Gesundheit
NN1250-3668	Mittlere Änderung der folgenden TRIM-D Domänen nach 26 Wochen gegenüber Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> • 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 4-86: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3668

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 NN1250-3582

Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 755)	IGlar (N = 251)
Woche 0	728 (96,4 %)	245 (97,6 %)
Woche 26	641 (84,9 %)	218 (86,9 %)
Woche 52	598 (79,2 %)	203 (80,9 %)
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-88: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 755)	IGlar (N = 251)
Woche 0	729 (96,6 %)	243 (96,8 %)
Woche 26	641 (84,9 %)	217 (86,5 %)
Woche 52	602 (79,7 %)	201 (80,1 %)
Tabelle enthält Daten der CSR-Population.		

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 755)	IGlar (N = 251)
N: Anzahl randomisierter Patienten		

Rücklaufquoten aus Studie NN1250-3668

Tabelle 4-89: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 35)	IGlar (N = 36)
Woche 0	33 (94,3 %)	35 (97,2 %)
Woche 12	30 (85,7 %)	33 (91,7 %)
Woche 26	28 (80,0 %)	31 (86,1 %)
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-90: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 35)	IGlar (N = 36)
Woche 0	33 (94,3 %)	35 (97,2 %)
Woche 12	30 (85,7 %)	33 (91,7 %)
Woche 26	29 (82,9 %)	31 (86,1 %)
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-91: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 97)	IGlar (N = 96)
Woche 0	92 (94,8 %)	93 (96,9 %)
Woche 12	84 (86,6 %)	83 (86,5 %)
Woche 26	84 (86,6 %)	80 (83,3 %)
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-92: Rücklaufquoten für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250 3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 97)	IGlar (N = 96)
Woche 0	92 (94,8 %)	94 (97,9 %)
Woche 12	84 (86,6 %)	81 (84,4 %)
Woche 26	83 (85,6 %)	81 (84,4 %)
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme in allen Studien betragen 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.

NN1250-3582

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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]
744	72,05 (18,2)	75,19 (18,9)	3,02 (0,67)	248	72,43 (17,5)	74,62 (19,5)	2,88 (1,15)	0,14 [-2,48;2,75]; 0,9187	0,03 [-0,13;0,19]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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]
744	75,87 (17,3)	80,89 (17,3)	5,14 (0,61)	248	73,67 (18,7)	79,94 (18,1)	5,26 (1,06)	-0,12 [-2,52;2,29]; 0,9237	0,05 [-0,11;0,21]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

NN1250-3668

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-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]
35	72,41 (20,5)	73,71 (21,8)	1,60 (3,64)	36	69,63 (18,6)	76,77 (19)	6,88 (3,44)	-5,28 [-15,27;4,72]; 0,2975	-0,15 [-0,66;0,36]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-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]
35	69,04 (20,6)	79,93 (18,4)	7,44 (2,92)	36	76,32 (21,7)	80,75 (17,9)	5,79 (2,80)	1,65 [-6,52;9,82]; 0,6883	-0,04 [-0,55;0,46]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-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]
97	70,33 (19,7)	75,34 (18,4)	4,13 (1,89)	96	73,57 (19,2)	74,67 (20,6)	1,94 (1,91)	2,19 [-3,13;7,52]; 0,4184	0,03 [-0,27;0,34]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-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]
97	71,92 (19,4)	78,99 (18,1)	5,64 (1,56)	96	77,04 (19)	79,71 (18)	3,61 (1,57)	2,03 [-2,37;6,43]; 0,3644	-0,04 [-0,35;0,27]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (adjustierte MWD: 0,14 [-2,48;2,75]; p = 0,9187).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (adjustierte MWD: -0,12 [-2,52;2,29]; p = 0,9237).

NN1250-3668

Es zeigte sich in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (adjustierte MWD: -5,28 [-15,27;4,72]; p = 0,2975).

Es zeigte sich in Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (adjustierte MWD: 1,65 [-6,52;9,82]; p = 0,6883).

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“

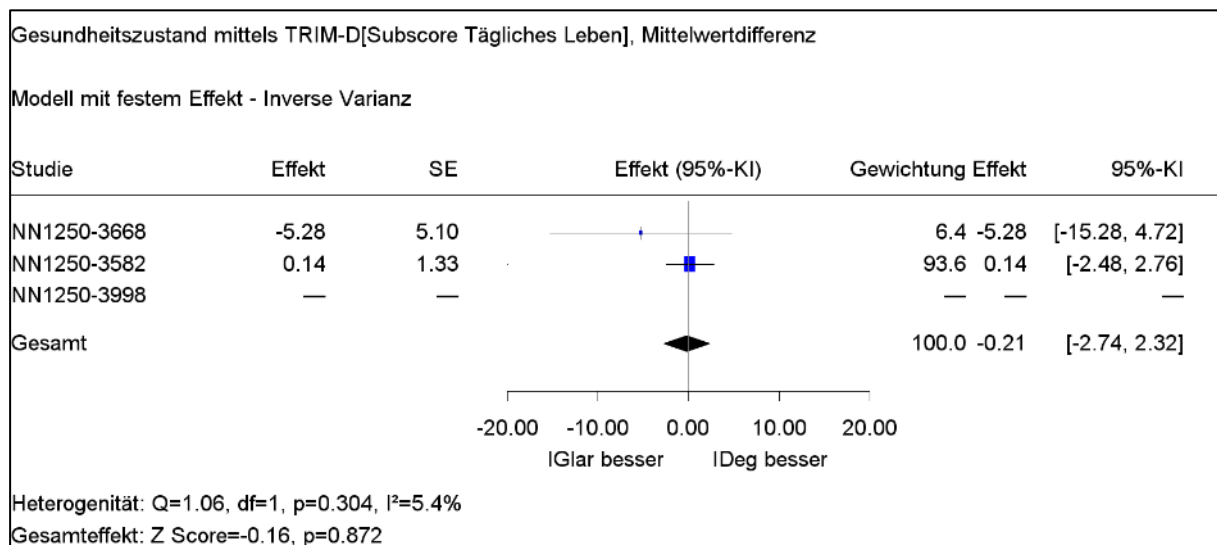


Abbildung 28: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (MWD)

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 = 0,304) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (MWD: -0,21 [-2,74;2,32]; $p = 0,872$).

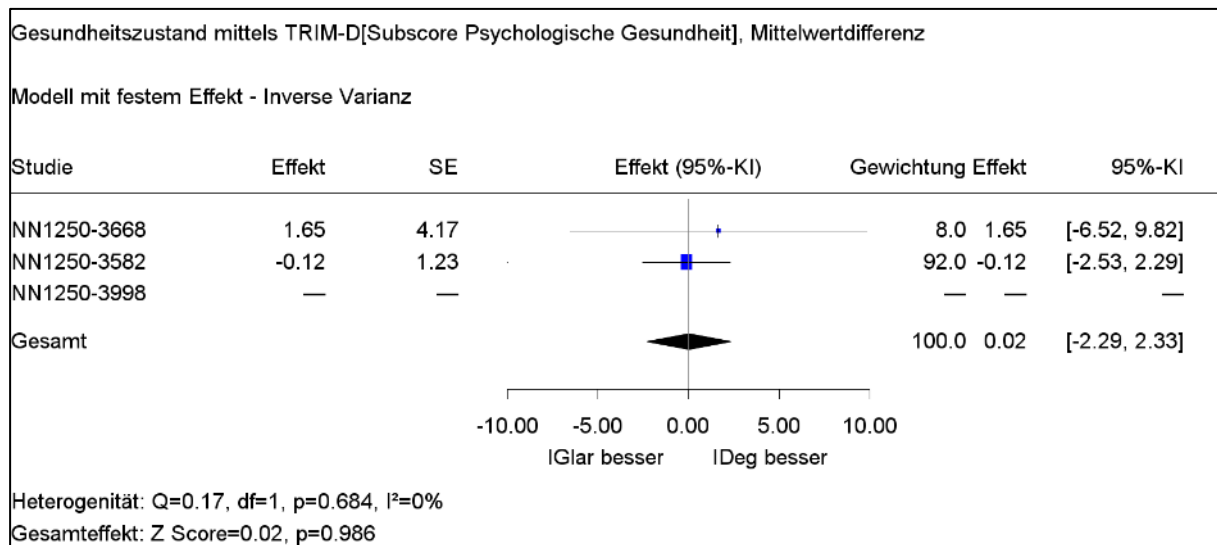


Abbildung 29: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (MWD)

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 = 0,684) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ (MWD: 0,02 [-2,29;2,33]; $p = 0,986$).

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 4-99: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	Die mittlere Änderung der SF-36 Summenscores für psychisches Wohlbefinden und körperliches Wohlbefinden wurden als Differenz des Wertes nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.
NN1250-3668	Die mittlere Änderung der SF-36 Summenscores für psychisches Wohlbefinden und körperliches Wohlbefinden wurden als Differenz des Wertes nach 26 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.
NN1250-3998	Die mittlere Änderung der SF-36 Summenscores für psychisches Wohlbefinden und körperliches Wohlbefinden wurden als Differenz des Wertes nach 32 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 4-100: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

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 NN1250-3582

Tabelle 4-101: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 755)	IGlar (N = 251)
Woche 0	740 (98,0 %)	248 (98,8 %)
Woche 26	647 (85,7 %)	222 (88,4 %)
Woche 52	611 (80,9 %)	206 (82,1 %)

Tabelle enthält Daten der CSR-Population.
N: Anzahl randomisierter Patienten

Tabelle 4-102: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 755)	IGlar (N = 251)
Woche 0	740 (98,0 %)	248 (98,8 %)
Woche 26	647 (85,7 %)	222 (88,4 %)
Woche 52	611 (80,9 %)	206 (82,1 %)

Tabelle enthält Daten der CSR-Population.
N: Anzahl randomisierter Patienten

Rücklaufquoten aus Studie NN1250-3668

Tabelle 4-103: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 35)	IGlar (N = 36)
Woche 0	35 (100,0 %)	35 (97,2 %)
Woche 12	31 (88,6 %)	33 (91,7 %)
Woche 26	30 (85,7 %)	31 (86,1 %)

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation.
N: Anzahl randomisierter Patienten

Tabelle 4-104: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 35)	IGlar (N = 36)
Woche 0	35 (100,0 %)	35 (97,2 %)
Woche 12	31 (88,6 %)	33 (91,7 %)
Woche 26	30 (85,7 %)	31 (86,1 %)

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation.
N: Anzahl randomisierter Patienten

Tabelle 4-105: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 97)	IGlar (N = 96)
Woche 0	97 (100,0 %)	95 (99,0 %)
Woche 12	86 (88,7 %)	84 (87,5 %)
Woche 26	86 (88,7 %)	82 (85,4 %)

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation.
N: Anzahl randomisierter Patienten

Tabelle 4-106: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 97)	IGlar (N = 96)
Woche 0	97 (100,0 %)	95 (99,0 %)
Woche 12	86 (88,7 %)	84 (87,5 %)
Woche 26	86 (88,7 %)	82 (85,4 %)

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation.
N: Anzahl randomisierter Patienten

Rücklaufquoten aus Studie NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-107: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 281)	IGlar (N = 278)
Woche 0	280 (99,6 %)	278 (100,0 %)
Woche 32	246 (87,5 %)	248 (89,2 %)

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1.
N: Anzahl randomisierter Patienten

Tabelle 4-108: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 281)	IGlar (N = 278)
Woche 0	280 (99,6 %)	278 (100,0 %)
Woche 32	246 (87,5 %)	248 (89,2 %)

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1.
N: Anzahl randomisierter Patienten

Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 360)	IGlar (N = 360)
Woche 0	359 (99,7 %)	359 (99,7 %)
Woche 32	308 (85,6 %)	315 (87,5 %)

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1.
N: Anzahl randomisierter Patienten

Tabelle 4-110: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 360)	IGlar (N = 360)
Woche 0	359 (99,7 %)	359 (99,7 %)
Woche 32	308 (85,6 %)	315 (87,5 %)

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1.
N: Anzahl randomisierter Patienten

Rücklaufquoten aus Studie NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-111: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 281)	IGlar (N = 278)
Woche 0	280 (99,6 %)	278 (100,0 %)
Periode 1, Woche 32	246 (87,5 %)	248 (89,2 %)
Periode 2, Woche 32	234 (83,3 %)	239 (86,0 %)
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-112: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 281)	IGlar (N = 278)
Woche 0	280 (99,6 %)	278 (100,0 %)
Periode 1, Woche 32	246 (87,5 %)	248 (89,2 %)
Periode 2, Woche 32	234 (83,3 %)	239 (86,0 %)
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-113: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 360)	IGlar (N = 360)
Woche 0	359 (99,7 %)	359 (99,7 %)
Periode 1, Woche 32	308 (85,6 %)	315 (87,5 %)
Periode 2, Woche 32	294 (81,7 %)	303 (84,2 %)
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. N: Anzahl randomisierter Patienten		

Tabelle 4-114: Rücklaufquoten für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Woche	Anzahl (%) Patienten mit Daten	
	IDeg (N = 360)	IGlar (N = 360)
Woche 0	359 (99,7 %)	359 (99,7 %)
Periode 1, Woche 32	308 (85,6 %)	315 (87,5 %)
Periode 2, Woche 32	294 (81,7 %)	303 (84,2 %)

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2.
N: Anzahl randomisierter Patienten

Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme in allen Studien betragen zu allen Erhebungszeiten 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.

NN1250-3582

Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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]
744	47,89 (11,2)	49,2 (10,3)	1,21 (0,34)	248	48,72 (10,6)	48,63 (10,6)	0,29 (0,59)	0,92 [-0,42;2,26]; 0,1761	0,06 [-0,10;0,21]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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]
744	45,25 (9,25)	44,86 (9,67)	-0,35 (0,28)	248	44,53 (8,89)	44,15 (9,68)	-0,64 (0,48)	0,28 [-0,80;1,37]; 0,6091	0,07 [-0,08;0,23]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

NN1250-3668

Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-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]
35	43,23 (13,3)	46,89 (10)	2,91 (1,56)	36	44,49 (12,7)	47,89 (10,6)	3,60 (1,56)	-0,69 [-5,11;3,73]; 0,7576	-0,10 [-0,60;0,41]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-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]
35	44,87 (8,62)	46,44 (8,8)	1,33 (0,97)	36	47,4 (7,67)	47,56 (7,75)	0,31 (0,96)	1,02 [-1,73;3,76]; 0,4637	-0,13 [-0,64;0,37]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-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]
97	45,59 (11,3)	47,17 (10,9)	1,07 (0,90)	96	46,28 (11,5)	47,3 (10,4)	1,37 (0,93)	-0,30 [-2,87;2,27]; 0,8170	-0,01 [-0,31;0,29]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-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]
97	45,15 (8,54)	45,58 (8,57)	-0,19 (0,68)	96	47,23 (6,95)	46,14 (8,06)	-0,42 (0,70)	0,23 [-1,71;2,17]; 0,8155	-0,07 [-0,37;0,24]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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]
281	49,38 (10,8)	49,38 (10,9)	0,02 (0,58)	278	49,27 (10,5)	48,57 (11,1)	-0,73 (0,57)	0,75 [-0,84;2,35]; 0,3545	0,07 [-0,10;0,25]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-122: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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]
281	42,19 (9,85)	42,88 (10,2)	0,64 (0,44)	278	42,67 (9,68)	43,31 (9,51)	0,70 (0,44)	-0,06 [-1,28;1,16]; 0,9239	-0,04 [-0,22;0,13]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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]
360	49,83 (10,9)	49,87 (10,8)	0,11 (0,52)	360	49,38 (10,7)	48,53 (11,6)	-0,93 (0,51)	1,04 [-0,38;2,47]; 0,1519	0,12 [-0,04;0,28]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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]
360	42,21 (10,1)	42,65 (10,2)	0,42 (0,41)	360	42,32 (10,3)	43,06 (9,99)	0,76 (0,41)	-0,34 [-1,48;0,80]; 0,5573	-0,04 [-0,20;0,12]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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]
559	49,34 (10,7)	49,52 (10,6)	0,10 (0,45)	559	49,33 (10,7)	49,31 (11,2)	0,01 (0,46)	0,09 [-0,73;0,91]; 0,8292	0,02 [-0,11;0,15]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Tabelle 4-126: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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]
559	42,41 (9,79)	43,11 (10,3)	0,63 (0,36)	559	42,55 (9,7)	43,02 (9,67)	0,39 (0,36)	0,24 [-0,40;0,88]; 0,4640	0,01 [-0,12;0,13]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

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

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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]
720	49,65 (10,8)	49,67 (10,7)	-0,01 (0,40)	720	49,61 (10,8)	49,31 (11,5)	-0,30 (0,41)	0,29 [-0,48;1,06]; 0,4606	0,03 [-0,08;0,14]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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]
720	42,19 (10,2)	42,74 (10,4)	0,45 (0,33)	720	42,39 (10,1)	42,84 (9,93)	0,38 (0,33)	0,08 [-0,50;0,66]; 0,7980	-0,01 [-0,12;0,10]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ (adjustierte MWD: 0,92 [-0,42;2,26]; p = 0,1761).

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (adjustierte MWD: 0,28 [-0,80;1,37]; p = 0,6091).

NN1250-3668

Es zeigte sich in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-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: -0,69 [-5,11;3,73]; p = 0,7576).

Es zeigte sich in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (adjustierte MWD: 1,02 [-1,73;3,76]; p = 0,4637).

NN1250-3998**Titration- und Erhaltungsphase Periode 1**

Es zeigte sich in der Monotherapie-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: 0,75 [-0,84;2,35]; p = 0,3545).

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (adjustierte MWD: -0,06 [-1,28;1,16]; p = 0,9239).

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“

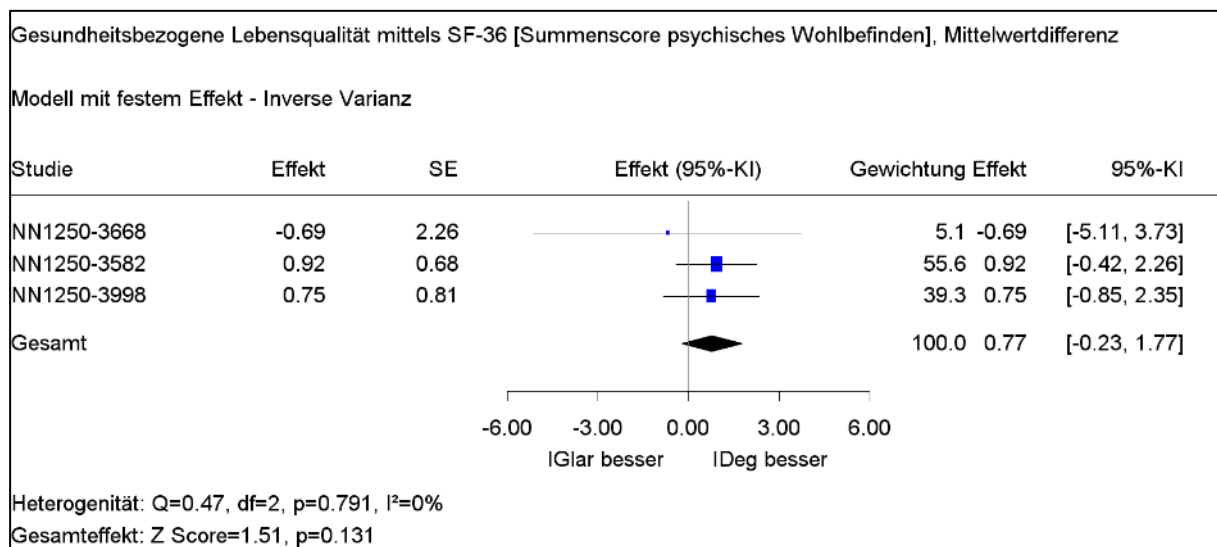


Abbildung 30: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ (MWD)

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 = 0,791) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ (MWD: 0,77 [-0,23;1,77]; $p = 0,131$).

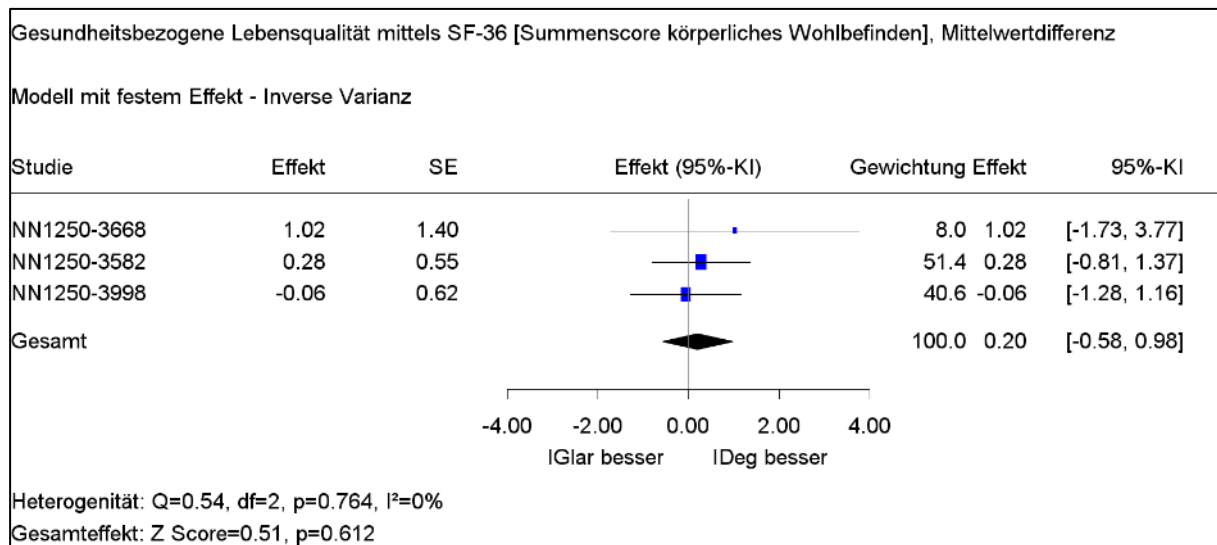


Abbildung 31: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (MWD)

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 = 0,764) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ (MWD: 0,20 [-0,58;0,98]; $p = 0,612$).

4.3.1.3.1.6 Hypoglykämien**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 4-129: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur Studie NN1250-3582 • Treatment emergent: Hypoglykämisches Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als der letzte Tag der randomisierten Behandlung (=keine Follow-up Periode aufgrund des Cross-overs).

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 4-130: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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.

NN1250-3668

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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.

NN1250-3582

Tabelle 4-131: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	537 (72,2)	248	180 (72,6)	0,99 [0,91;1,09]	0,98 [0,71;1,35]	-0,00 [-0,07;0,06]	0,9348 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

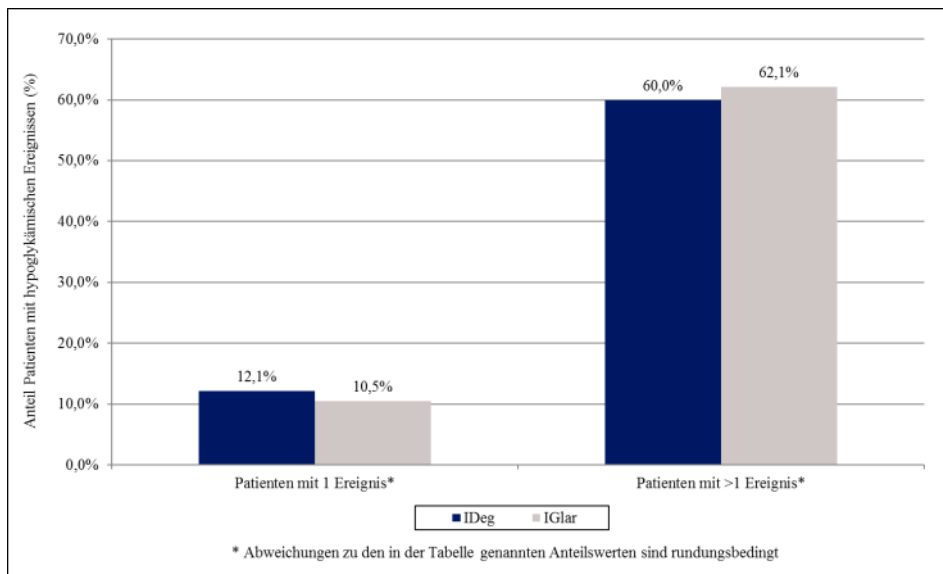


Abbildung 32: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Tabelle 4-132: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
744	4.986	678,23	248	2.126	232,09	0,79 [0,64;0,98]	0,0296

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-133: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	IDeg			IGlar			
	Woche	N	E	%	N	E	%
	Woche 0- < 2	753	155	12,1	251	51	11,2
	Woche 2- < 4	748	195	15,5	249	72	18,1
	Woche 4- < 6	741	252	20,2	248	74	19,8
	Woche 6- < 8	733	221	17,6	247	89	20,6
	Woche 8- < 10	727	253	20,9	246	83	17,9
	Woche 10- < 12	722	288	22,4	243	89	22,2
	Woche 12- < 14	710	254	19,3	239	121	24,7
	Woche 14- < 16	696	244	19,0	237	123	25,3
	Woche 16- < 18	688	264	21,4	235	125	27,2
	Woche 18- < 20	684	262	20,2	234	110	28,2
	Woche 20- < 22	676	248	20,9	231	126	27,3

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

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 22- < 24	673	248	22,4	230	99	22,6
Woche 24- < 26	664	291	23,6	229	113	24,0
Woche 26- < 28	656	153	14,9	227	78	18,1
Woche 28- < 30	652	132	13,2	226	81	20,8
Woche 30- < 32	650	132	13,8	224	64	15,6
Woche 32- < 34	648	124	11,7	223	54	14,3
Woche 34- < 36	645	128	12,1	222	69	14,4
Woche 36- < 38	642	126	12,3	222	68	16,2
Woche 38- < 40	637	154	14,1	220	65	15,9
Woche 40- < 42	635	136	13,7	218	65	14,2
Woche 42- < 44	632	148	14,4	218	56	13,3
Woche 44- < 46	631	126	12,5	215	59	17,2
Woche 46- < 48	628	106	11,6	213	60	16,0
Woche 48- < 50	627	119	12,0	212	57	19,3
Woche 50- < 52	621	169	14,3	212	54	13,7
Woche ≥ 52	491	58	8,4	162	21	9,9

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. 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

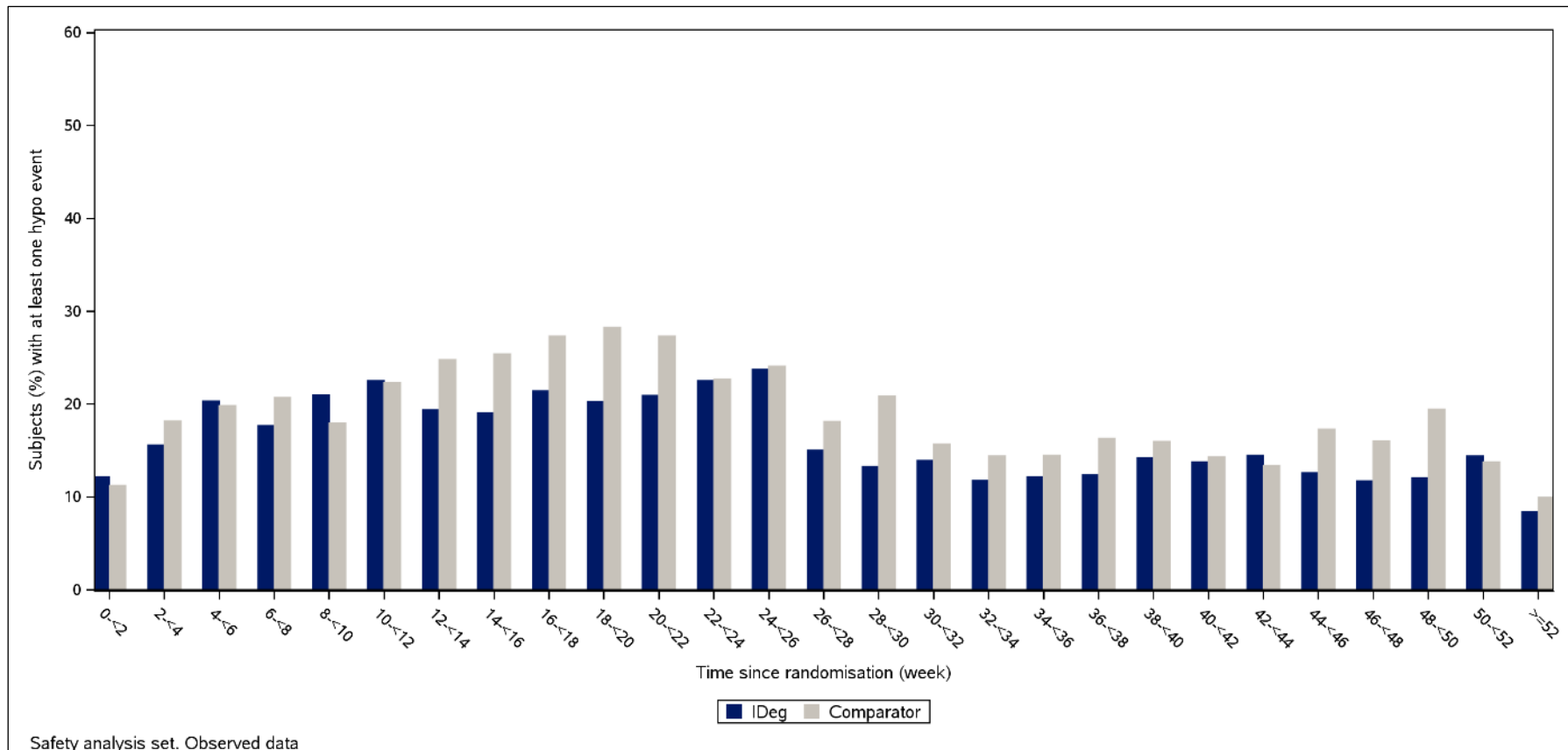


Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

NN1250-3667

Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	563 (75,7)	248	185 (74,6)	1,01 [0,93;1,10]	1,06 [0,76;1,48]	0,01 [-0,05;0,07]	0,7340 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

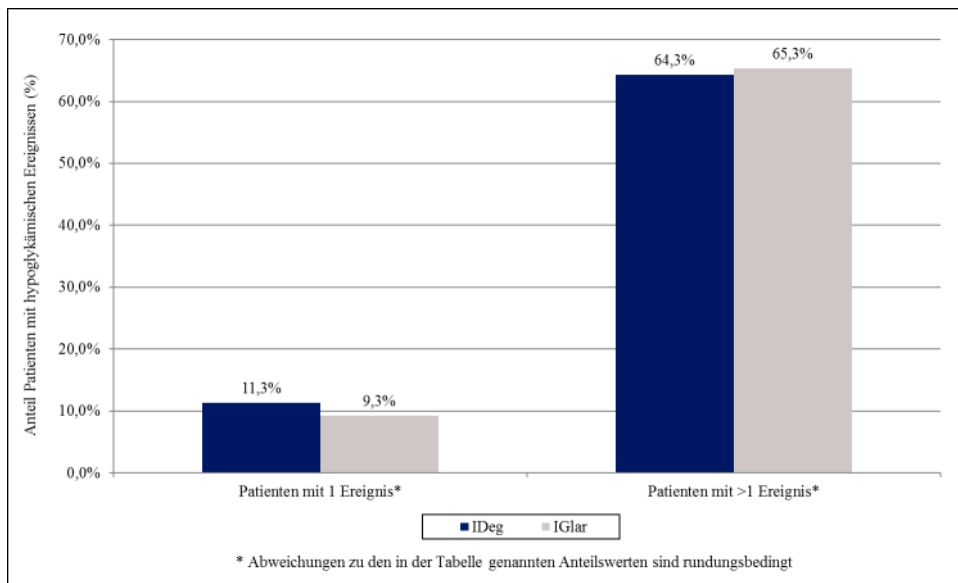


Abbildung 34: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Tabelle 4-135: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
744	6.676	955,65	248	2.794	325,72	0,83 [0,68;1,03]	0,0868

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-136: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 0- < 2	753	155	12,1	251	51	11,2
Woche 2- < 4	748	195	15,5	249	72	18,1
Woche 4- < 6	741	252	20,2	248	74	19,8
Woche 6- < 8	733	221	17,6	247	89	20,6
Woche 8- < 10	727	253	20,9	246	83	17,9
Woche 10- < 12	722	288	22,4	243	89	22,2
Woche 12- < 14	710	254	19,3	239	121	24,7
Woche 14- < 16	696	244	19,0	237	123	25,3
Woche 16- < 18	688	264	21,4	235	125	27,2
Woche 18- < 20	684	262	20,2	234	110	28,2

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

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 20- < 22	676	248	20,9	231	126	27,3
Woche 22- < 24	673	248	22,4	230	99	22,6
Woche 24- < 26	664	291	23,6	229	113	24,0
Woche 26- < 28	656	153	14,9	227	78	18,1
Woche 28- < 30	652	132	13,2	226	81	20,8
Woche 30- < 32	650	132	13,8	224	64	15,6
Woche 32- < 34	648	124	11,7	223	54	14,3
Woche 34- < 36	645	128	12,1	222	69	14,4
Woche 36- < 38	642	126	12,3	222	68	16,2
Woche 38- < 40	637	154	14,1	220	65	15,9
Woche 40- < 42	635	136	13,7	218	65	14,2
Woche 42- < 44	632	148	14,4	218	56	13,3
Woche 44- < 46	631	126	12,5	215	59	17,2
Woche 46- < 48	628	106	11,6	213	60	16,0
Woche 48- < 50	627	119	12,0	212	57	19,3
Woche 50- < 52	621	170	14,5	212	56	14,2
Woche 52- < 54	608	187	16,4	210	54	19,0
Woche 54- < 56	570	113	11,8	192	63	18,2
Woche 56- < 58	567	105	12,0	190	43	14,7
Woche 58- < 60	563	128	13,9	190	53	16,8
Woche 60- < 62	561	136	15,2	189	39	13,2
Woche 62- < 64	560	134	13,9	187	46	16,6

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

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	IDeg			IGlar		
	W	E	%	W	E	%
Woche 64- < 66	557	118	14,4	186	56	18,3
Woche 66- < 68	556	118	12,9	186	43	14,5
Woche 68- < 70	551	132	13,8	186	65	16,1
Woche 70- < 72	549	161	15,3	185	76	19,5
Woche 72- < 74	547	125	12,2	185	37	12,4
Woche 74- < 76	545	106	11,9	184	32	11,4
Woche 76- < 78	542	95	10,9	184	49	13,6
Woche \geq 78	432	89	13,0	146	31	13,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. 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.
W: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

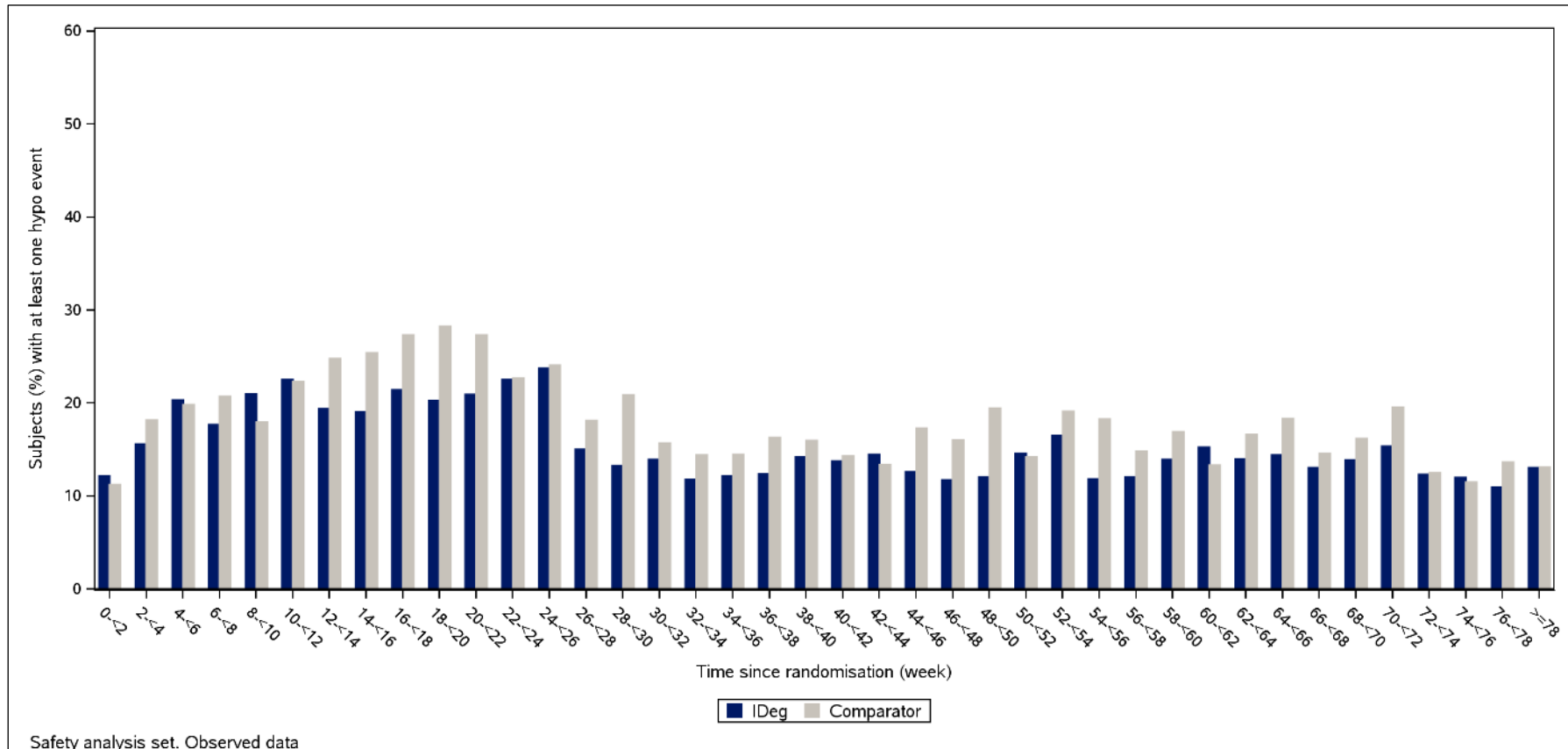


Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

NN1250-3668

Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-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
35	8 (22,9)	36	8 (22,2)	1,03 [0,43;2,44]	1,04 [0,34;3,16]	0,01 [-0,19;0,20]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

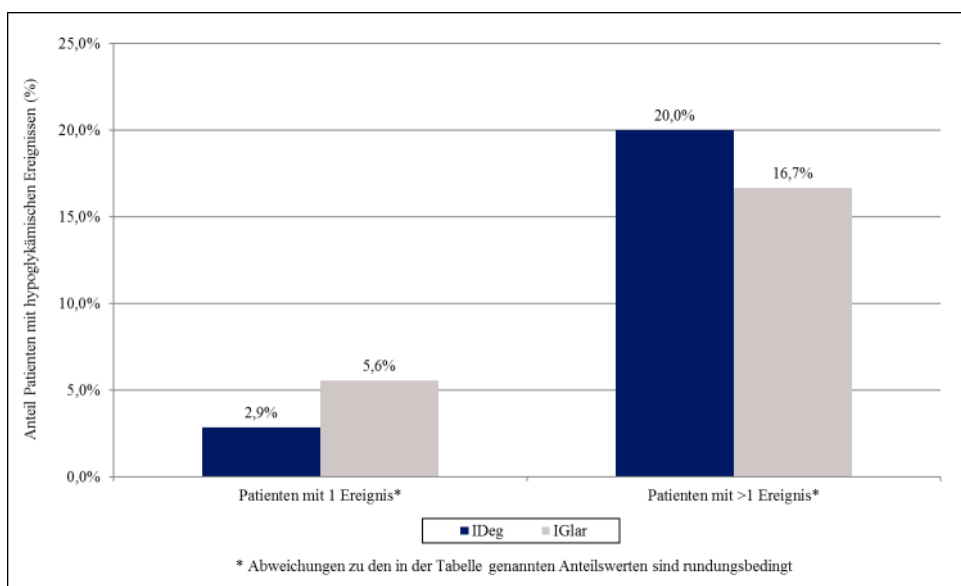


Abbildung 36: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Tabelle 4-138: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
35	47	16,39	36	31	17,04	1,01 [0,13;8,08]	0,9917
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-139: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	IDeg			IGlar		
	W	E	%	W	E	%
Woche 0- < 2	35	10	8,6	36	1	2,8
Woche 2- < 4	35	7	2,9	34	1	2,9
Woche 4- < 6	32	8	6,3	33	1	3,0
Woche 6- < 8	31	1	3,2	33	4	9,1
Woche 8- < 10	31	2	6,5	33	5	9,1
Woche 10- < 12	31	4	9,7	33	2	6,1
Woche 12- < 14	31	2	6,5	33	1	3,0
Woche 14- < 16	31	1	3,2	33	4	6,1
Woche 16- < 18	31	6	9,7	32	1	3,1
Woche 18- < 20	31	2	6,5	32	3	6,3
Woche 20- < 22	31	0	0,0	32	2	3,1
Woche 22- < 24	31	0	0,0	32	1	3,1
Woche 24- < 26	31	3	6,5	32	4	12,5
Woche ≥ 26	26	1	3,8	19	1	5,3

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-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

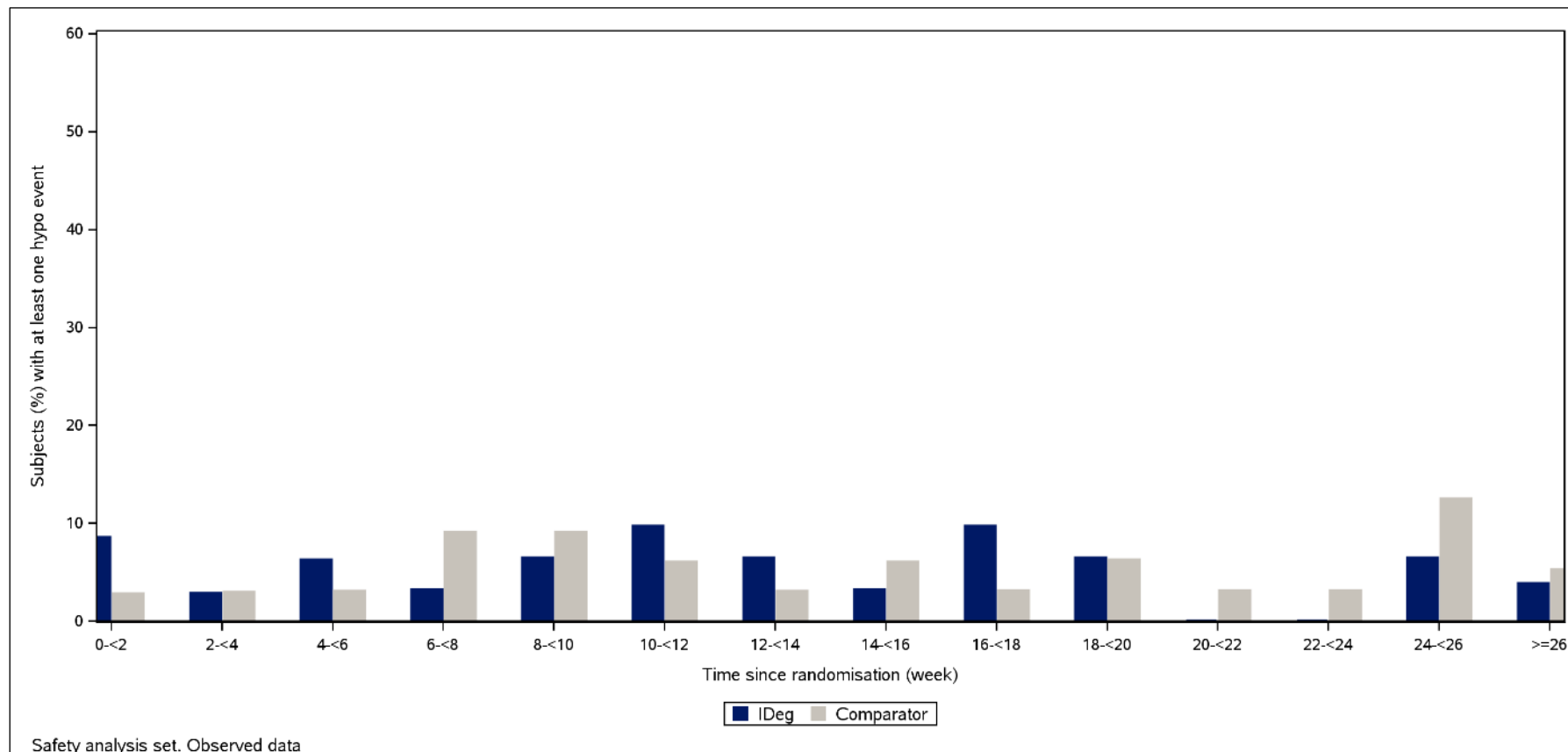


Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Tabelle 4-140: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-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
97	36 (37,1)	96	36 (37,5)	0,99 [0,69;1,43]	0,98 [0,55;1,76]	-0,00 [-0,14;0,13]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

#: Exakter Test nach Fisher; Ꞗ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

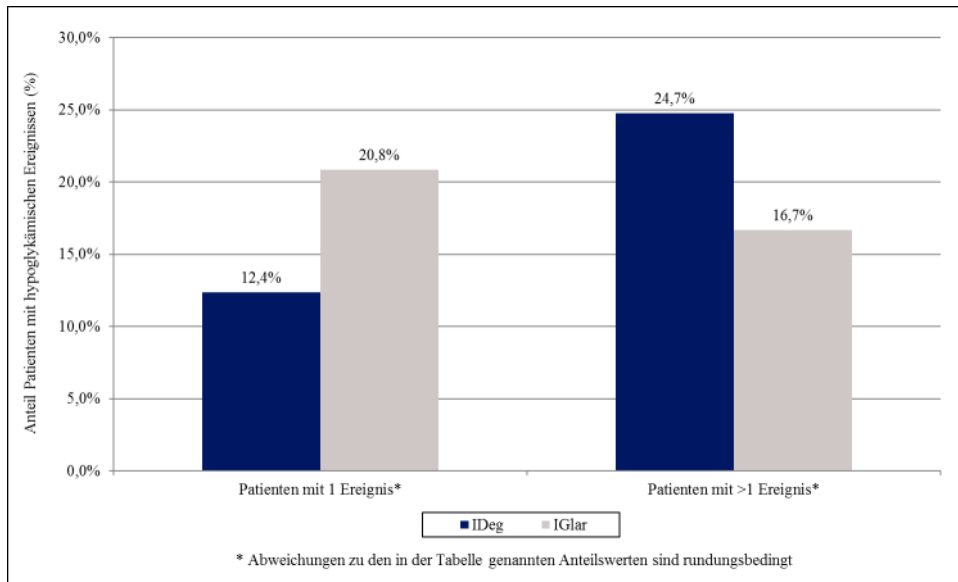


Abbildung 38: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

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

Tabelle 4-141: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
97	120	46,05	96	99	44,28	1,16 [0,61;2,21]	0,6537
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-142: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	IDeg			IGlar		
	W	E	%	W	E	%
Woche 0- < 2	97	12	5,2	95	6	4,2
Woche 2- < 4	96	13	4,2	92	4	3,3
Woche 4- < 6	91	13	7,7	88	8	6,8
Woche 6- < 8	88	3	3,4	85	9	8,2
Woche 8- < 10	88	7	8,0	84	12	9,5
Woche 10- < 12	87	9	8,0	84	3	3,6
Woche 12- < 14	87	4	4,6	84	5	6,0
Woche 14- < 16	87	6	6,9	84	11	7,1
Woche 16- < 18	87	15	11,5	83	5	4,8
Woche 18- < 20	87	6	6,9	83	8	8,4
Woche 20- < 22	87	9	9,2	83	6	4,8
Woche 22- < 24	87	10	6,9	83	6	7,2
Woche 24- < 26	87	10	8,0	83	11	12,0
Woche ≥ 26	65	3	4,6	64	5	6,3

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten 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

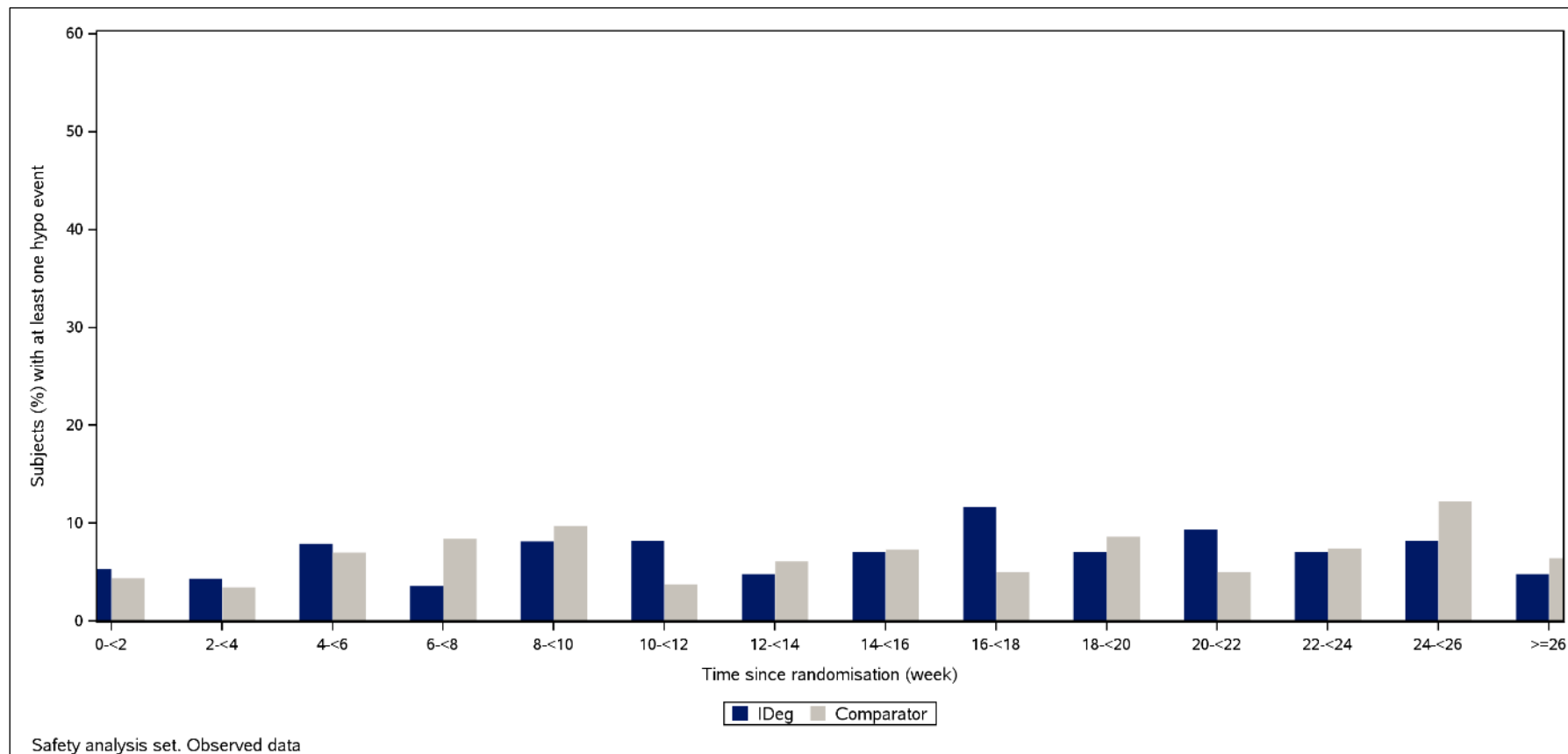


Abbildung 39: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	78 (28,0)	278	97 (35,0)	0,80 [0,62;1,02]	0,72 [0,50;1,03]	-0,07 [-0,15;0,01]	0,0828 [#]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ⚡: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

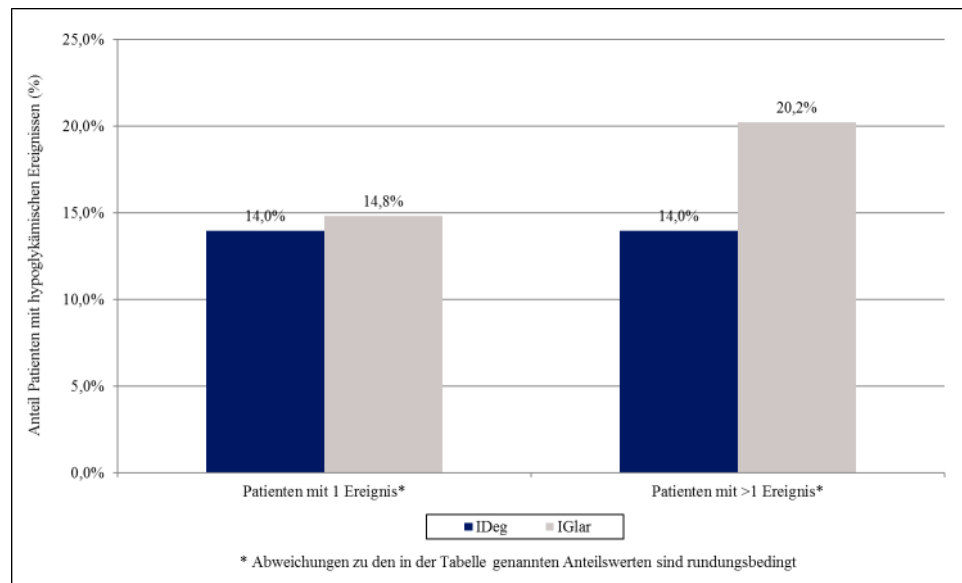


Abbildung 40: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-144: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998
(Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
281	223	160,70	278	300	161,19	0,71 [0,48;1,05]	0,0859
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-145: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	279	15	3,9	277	24	4,7
Woche 2- < 4	275	26	6,5	275	19	3,6
Woche 4- < 6	272	20	5,9	275	20	5,8
Woche 6- < 8	270	12	3,3	273	16	4,0
Woche 8- < 10	266	8	2,6	267	19	5,2
Woche 10- < 12	265	17	4,9	265	27	7,2
Woche 12- < 14	265	17	4,2	265	19	6,4
Woche 14- < 16	262	16	4,2	262	19	5,3
Woche 16- < 18	260	14	3,5	260	26	8,1
Woche 18- < 20	259	11	3,9	258	16	5,0
Woche 20- < 22	258	7	2,7	256	13	4,7
Woche 22- < 24	258	15	4,3	256	14	4,7
Woche 24- < 26	256	12	2,7	256	12	4,7
Woche 26- < 28	252	10	1,6	255	18	5,9
Woche 28- < 30	250	15	3,2	252	16	5,2
Woche 30- < 32	249	7	2,0	251	15	5,2
Woche ≥ 32	183	1	0,5	181	7	3,3

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

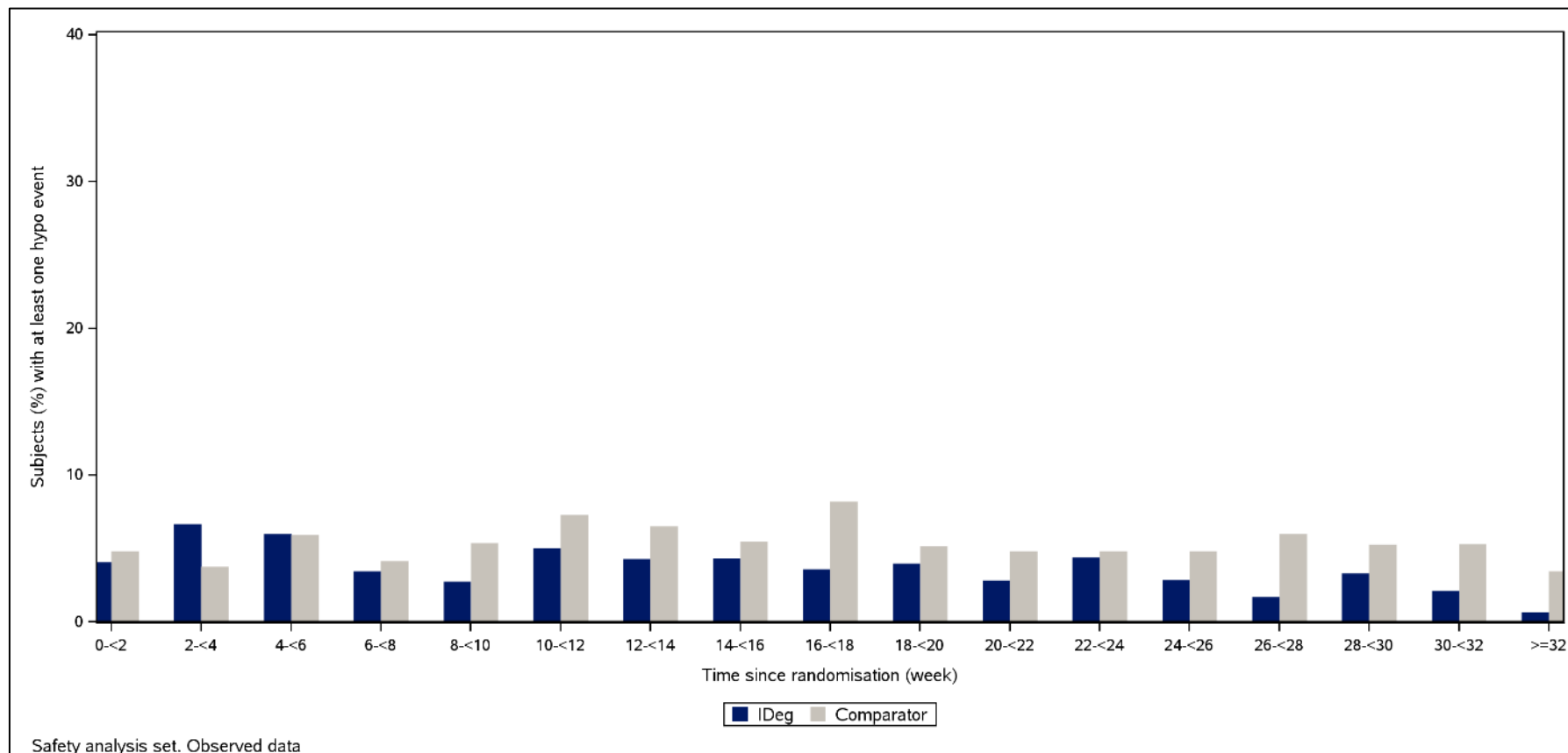


Abbildung 41: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	105 (29,5)	360	120 (33,6)	0,88 [0,71;1,09]	0,83 [0,60;1,13]	-0,04 [-0,11;0,03]	0,2594 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

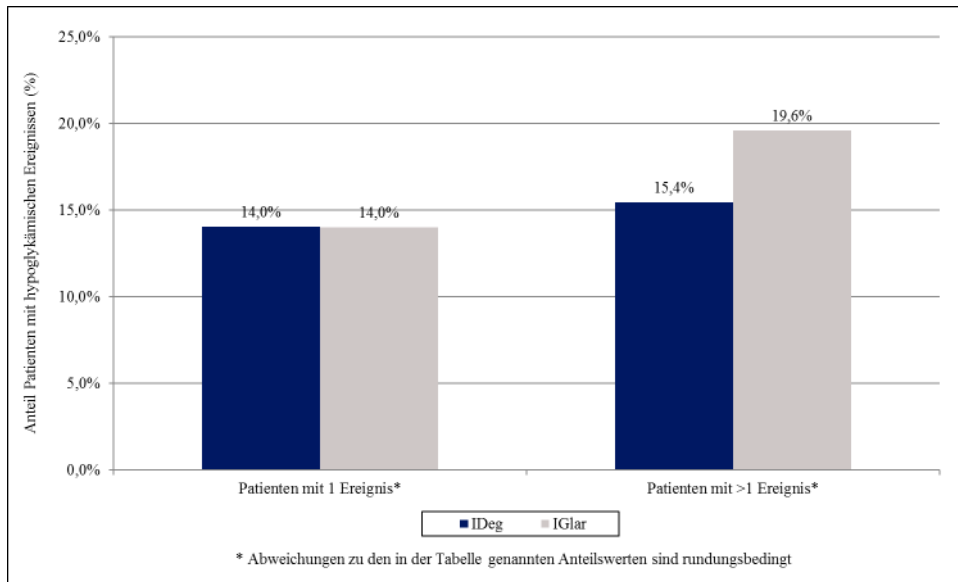


Abbildung 42: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-147: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
360	299	201,19	360	382	203,77	0,82 [0,58;1,16]	0,2593

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-148: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	356	19	3,7	357	30	4,5
Woche 2- < 4	349	30	6,3	351	27	4,6
Woche 4- < 6	341	20	4,7	348	24	5,7
Woche 6- < 8	337	16	3,9	344	22	4,4
Woche 8- < 10	333	12	3,0	337	27	6,2
Woche 10- < 12	331	23	5,4	335	32	6,9
Woche 12- < 14	330	27	5,8	335	28	6,3
Woche 14- < 16	327	23	4,9	330	23	4,8
Woche 16- < 18	325	21	4,6	327	30	7,3
Woche 18- < 20	323	21	4,3	325	19	4,6
Woche 20- < 22	322	13	3,4	323	14	4,0
Woche 22- < 24	322	17	4,0	323	17	4,6
Woche 24- < 26	320	16	3,4	323	16	5,0
Woche 26- < 28	316	13	2,2	322	23	5,9
Woche 28- < 30	314	19	3,8	319	23	6,0
Woche 30- < 32	312	8	1,9	318	20	5,3
Woche ≥ 32	230	1	0,4	228	7	2,6

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

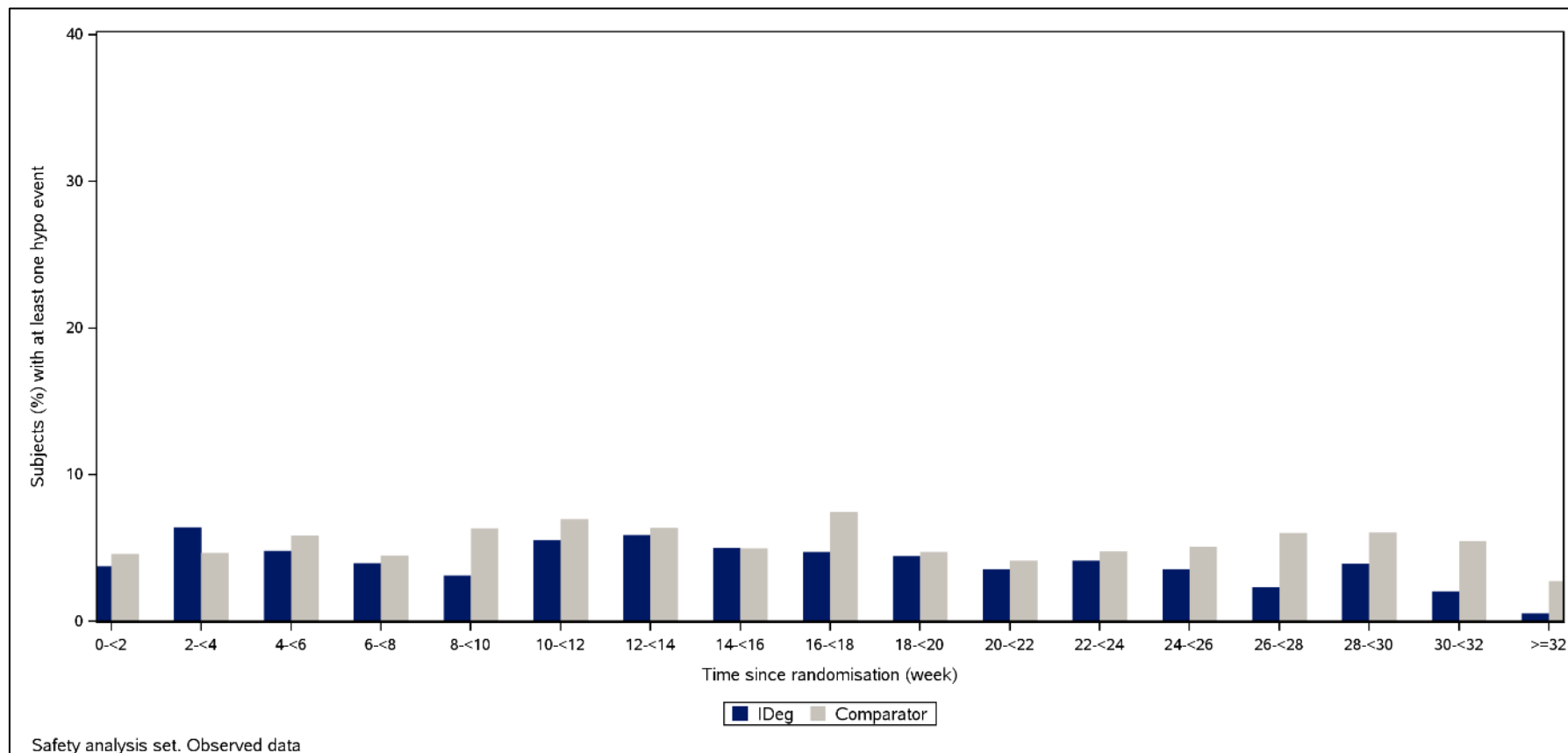


Abbildung 43: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998
(Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlär	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlär	
559	323 (68,4)	38 (8,1)	72 (15,3)	39 (8,3)	0,0012
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

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

Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	81 (16,1)	491	119 (24,2)	0,61 [0,46;0,81]	0,0005

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

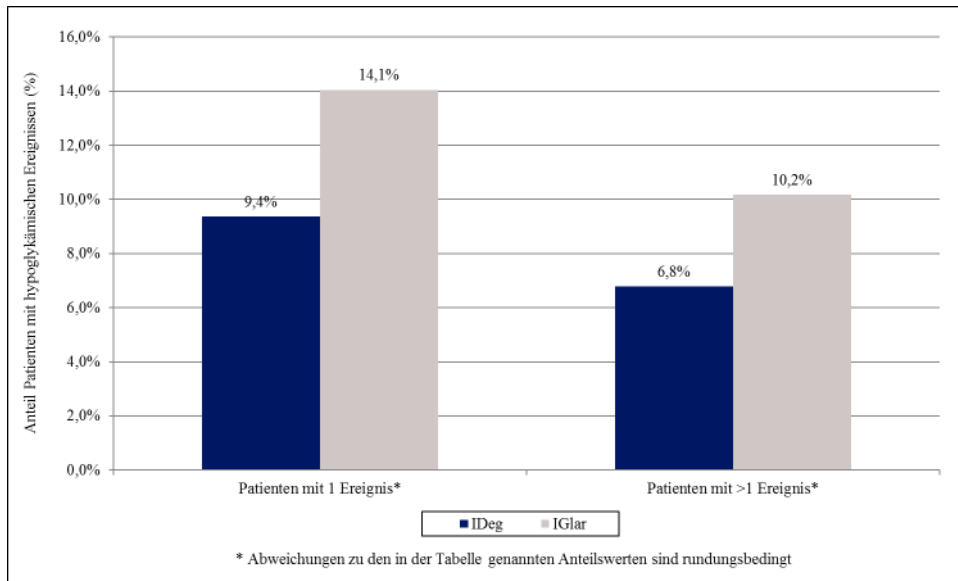


Abbildung 44: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998

(Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
559	179	150,90	559	254	147,84	0,71 [0,58;0,86]	0,0005
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-152: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 14- < 16	505	0	0,0	494	2	0,4
Woche 16- < 18	501	29	4,2	492	43	6,7
Woche 18- < 20	499	21	4,0	486	31	5,6
Woche 20- < 22	497	14	2,6	484	22	3,7
Woche 22- < 24	496	19	3,0	483	24	4,1
Woche 24- < 26	493	29	3,7	483	28	4,6
Woche 26- < 28	488	18	2,3	481	31	5,4
Woche 28- < 30	485	29	3,9	476	33	5,0
Woche 30- < 32	481	17	2,7	474	30	4,4
Woche ≥ 32	338	3	0,9	339	10	2,4

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. 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

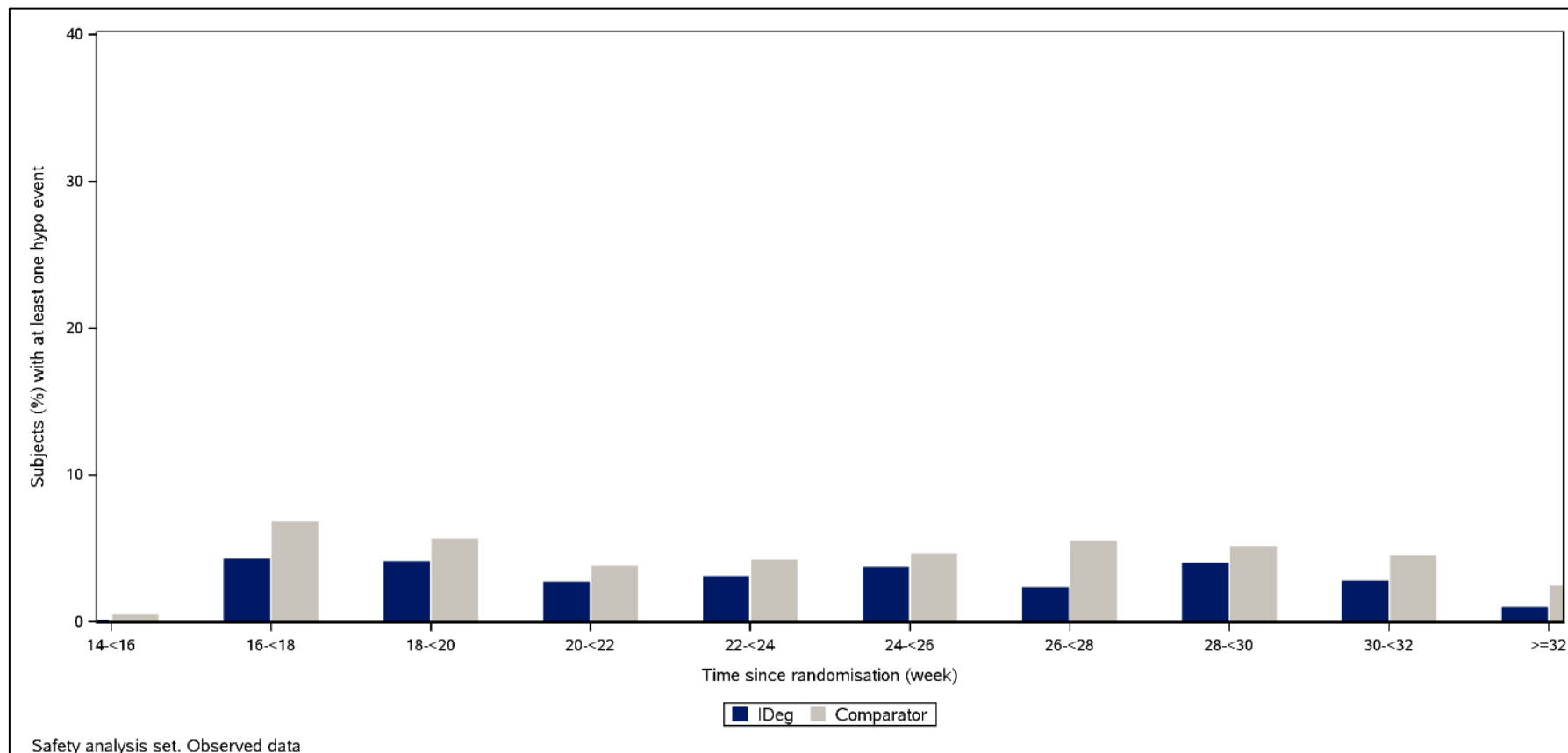


Abbildung 45: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-153: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	401 (67,2)	55 (9,2)	88 (14,7)	53 (8,9)	0,0058
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

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

Tabelle 4-154: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	113 (17,9)	618	149 (24,1)	0,69 [0,55;0,88]	0,0028

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

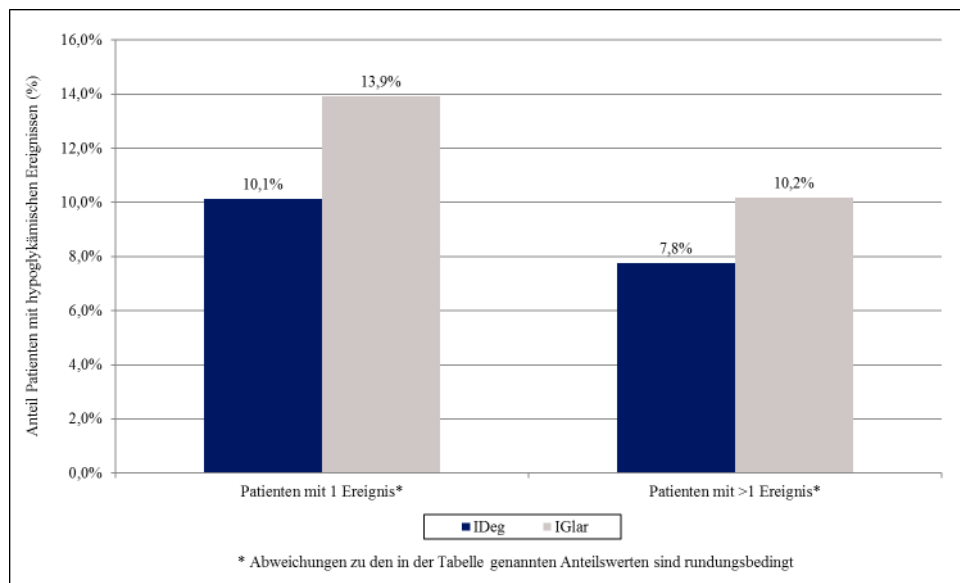


Abbildung 46: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
720	242	190,20	720	310	186,91	0,77 [0,65;0,92]	0,0035
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-156: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber	IDeg			IGlar		
	W	N	%	W	N	%
Woche 14- < 16	635	0	0,0	622	2	0,3
Woche 16- < 18	631	34	4,0	619	49	6,1
Woche 18- < 20	627	34	4,3	613	37	5,2
Woche 20- < 22	625	23	3,2	611	24	3,3
Woche 22- < 24	624	26	3,5	610	29	4,1
Woche 24- < 26	621	38	4,2	610	37	5,1
Woche 26- < 28	615	25	2,8	607	38	5,3
Woche 28- < 30	612	37	4,4	602	46	5,6
Woche 30- < 32	605	20	2,6	599	37	4,5
Woche ≥ 32	429	3	0,7	420	11	2,1

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. 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

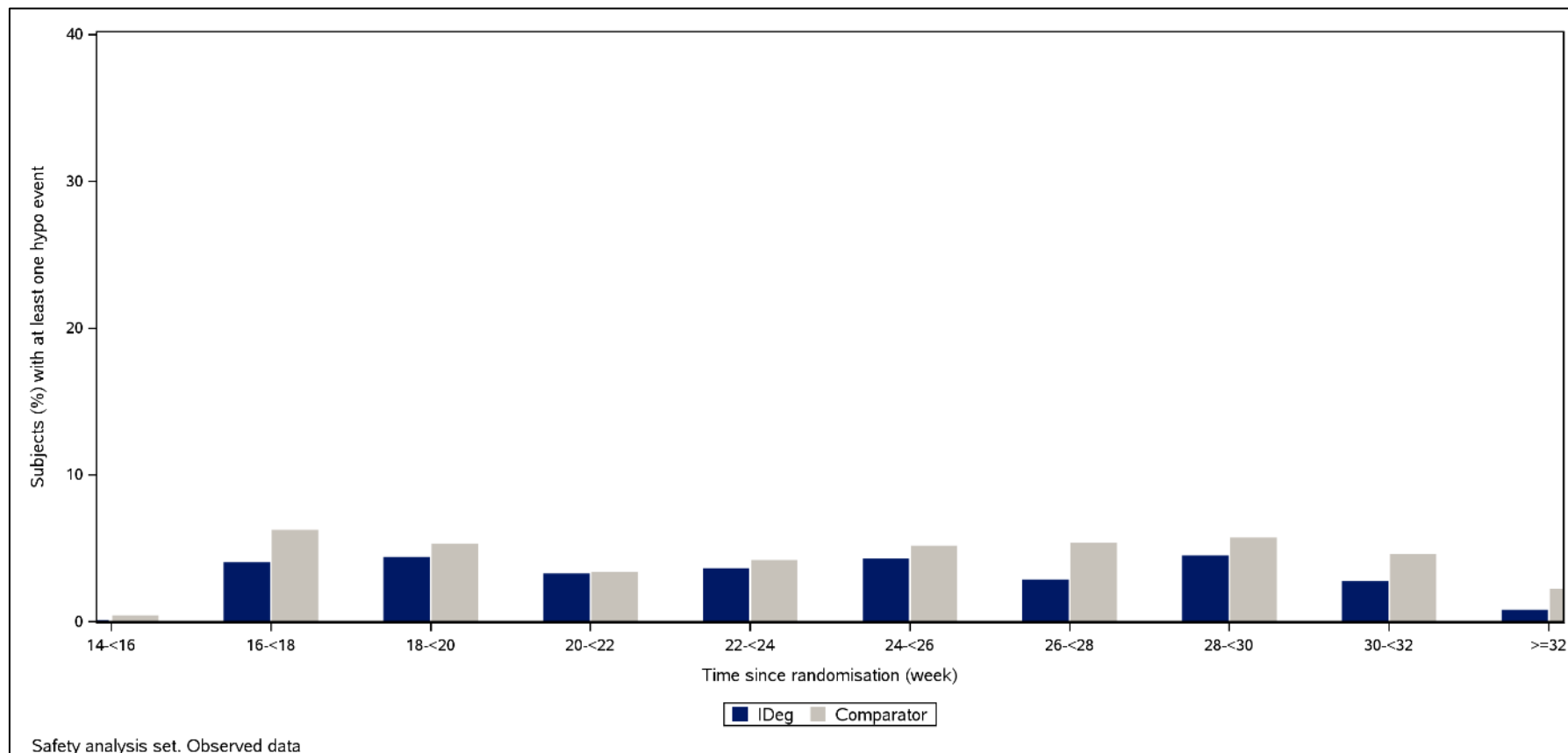


Abbildung 47: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

NN1250-3582

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (RR: 0,99 [0,91;1,09]; $p = 0,9348$). Dabei hatten 72,2 % der Patienten unter Insulin degludec und 72,6 % 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 tagsüber“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,79 [0,64;0,98]; $p = 0,0296$). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (4.986 Ereignisse bei 678,23 PYE) im Vergleich zu Insulin glargin (2.126 Ereignisse bei 232,09 PYE).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ 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 [-0,11;0,12]; 0,9062) zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ 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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (RR: 1,01 [0,93;1,10]; $p = 0,7340$). Dabei hatten 75,7 % der Patienten unter Insulin degludec und 74,6 % 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: 0,83 [0,68;1,03]; $p = 0,0868$).

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.

NN1250-3668

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (RR: 1,03 [0,43;2,44]; $p = 1,0000$). Dabei hatten 22,9 % der Patienten unter Insulin degludec und 22,2 % 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: 1,01 [0,13;8,08]; $p = 0,9917$).

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.

NN1250-3998**Titration- und Erhaltungsphase Periode 1**

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (RR: 0,80 [0,62;1,02]; $p = 0,0828$). Dabei hatten 28,0 % der Patienten unter Insulin degludec und 35,0 % 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: 0,71 [0,48;1,05]; $p = 0,0859$).

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“

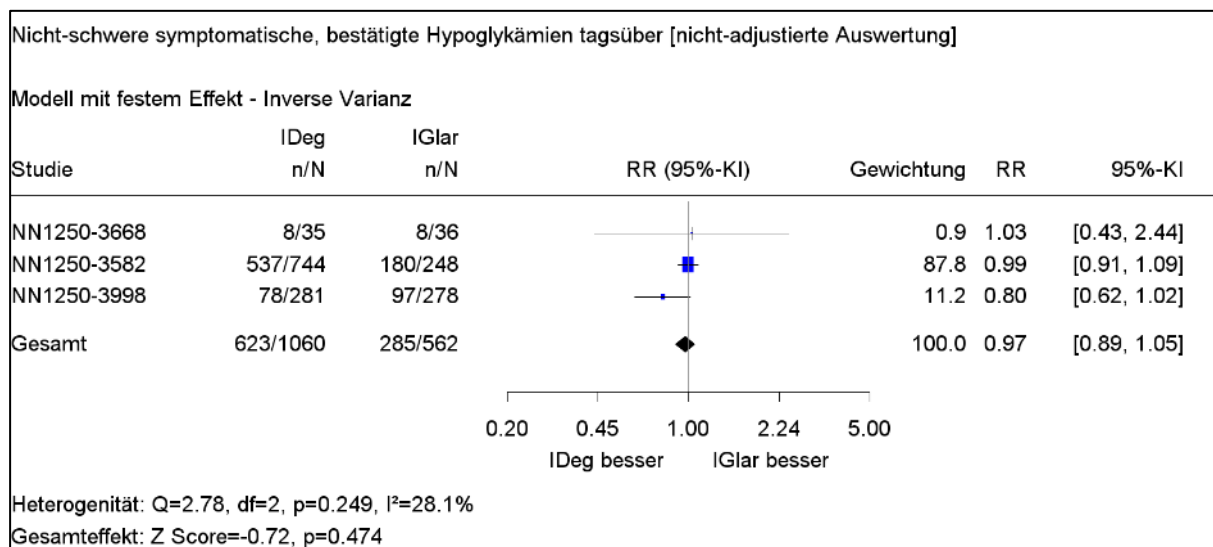


Abbildung 48: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (nicht-adjustierte Auswertung)

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 = 0,249) 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: 0,97 [0,89;1,05]; $p = 0,474$).

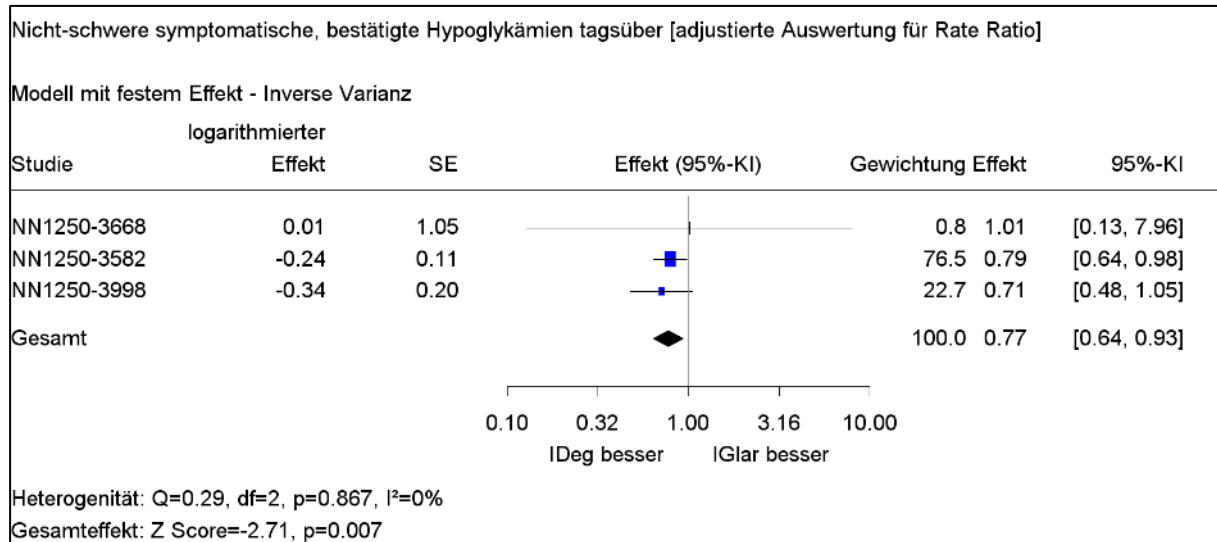


Abbildung 49: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten in der Meta-Analyse bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik = 0,867) unter Insulin degludec statistisch signifikant weniger „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,77 [0,64;0,93]; $p = 0,007$). Die Ereignisrate für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ konnte unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin um 23 % reduziert werden (adjustiert).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ 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: 0,05 [-0,04;0,13]; $p = 0,257$) zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin.

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 4-157: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur Studie NN1250-3582 • Treatment emergent: Hypoglykämisches Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als der letzte Tag der randomisierten Behandlung (= keine Follow-up Periode aufgrund des Cross-overs).
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 4-158: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosekwertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosekmessung 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.

NN1250-3668

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosekwertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosekmessung 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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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.

NN1250-3582

Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	256 (34,4)	248	113 (45,6)	0,76 [0,64;0,89]	0,63 [0,47;0,84]	-0,11 [-0,18;-0,04]	0,0019 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

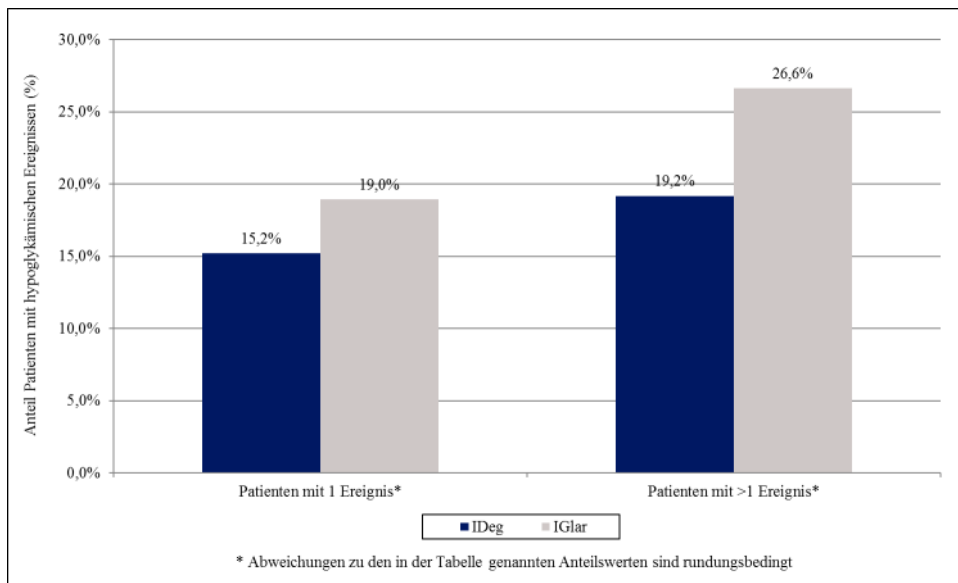


Abbildung 50: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
744	795	678,23	248	385	232,09	0,68 [0,51;0,91]	0,0096

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-161: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 0- < 2	753	25	2,8	251	13	4,4
Woche 2- < 4	748	37	3,6	249	22	6,4
Woche 4- < 6	741	35	4,3	248	12	4,0
Woche 6- < 8	733	25	3,1	247	18	6,1
Woche 8- < 10	727	44	4,5	246	13	4,9
Woche 10- < 12	722	43	4,6	243	11	4,1
Woche 12- < 14	710	43	5,2	239	14	5,9
Woche 14- < 16	696	37	4,0	237	18	5,1
Woche 16- < 18	688	44	4,9	235	15	6,0
Woche 18- < 20	684	45	5,8	234	16	5,6

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

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 20- < 22	676	43	4,6	231	20	6,9
Woche 22- < 24	673	43	5,6	230	18	4,8
Woche 24- < 26	664	31	4,2	229	24	7,4
Woche 26- < 28	656	27	3,2	227	8	3,1
Woche 28- < 30	652	25	3,4	226	8	3,5
Woche 30- < 32	650	14	1,5	224	11	3,6
Woche 32- < 34	648	17	2,3	223	15	5,8
Woche 34- < 36	645	20	2,8	222	14	4,5
Woche 36- < 38	642	23	3,0	222	20	7,7
Woche 38- < 40	637	25	3,6	220	18	5,9
Woche 40- < 42	635	24	3,5	218	18	6,9
Woche 42- < 44	632	22	3,2	218	11	5,0
Woche 44- < 46	631	27	4,0	215	12	4,2
Woche 46- < 48	628	26	3,5	213	8	2,8
Woche 48- < 50	627	15	1,9	212	12	4,7
Woche 50- < 52	621	24	3,1	212	12	4,7
Woche ≥ 52	491	11	2,0	162	4	2,5

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. 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

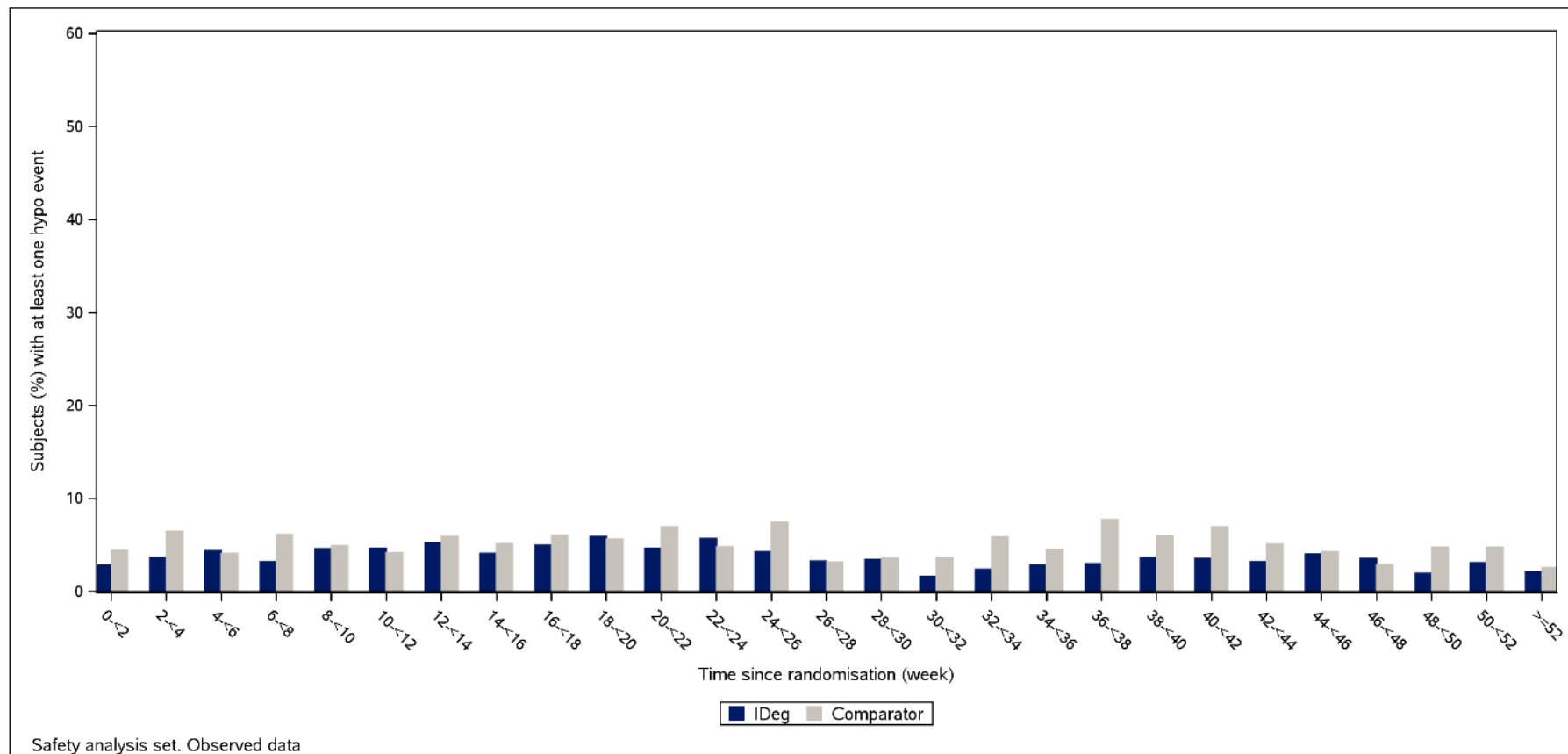


Abbildung 51: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

NN1250-3667

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	278 (37,4)	248	127 (51,2)	0,73 [0,63;0,85]	0,57 [0,43;0,76]	-0,14 [-0,21;-0,07]	0,0001#

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; Ꞇ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

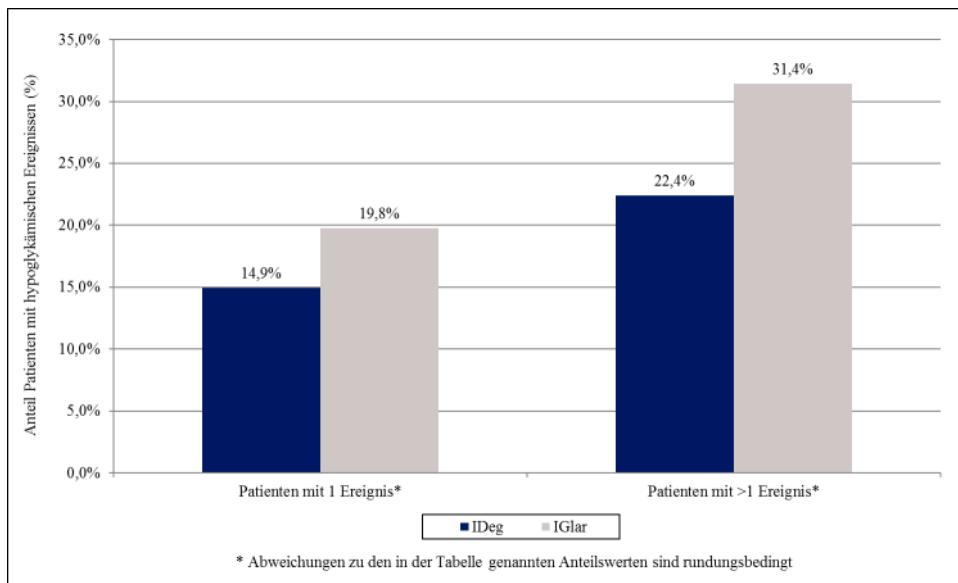


Abbildung 52: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
744	1.066	955,65	248	517	325,72	0,67 [0,50; 0,90]	0,0074

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-164: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	753	25	2,8	251	13	4,4
Woche 2- < 4	748	37	3,6	249	22	6,4
Woche 4- < 6	741	35	4,3	248	12	4,0
Woche 6- < 8	733	25	3,1	247	18	6,1
Woche 8- < 10	727	44	4,5	246	13	4,9
Woche 10- < 12	722	43	4,6	243	11	4,1
Woche 12- < 14	710	43	5,2	239	14	5,9
Woche 14- < 16	696	37	4,0	237	18	5,1
Woche 16- < 18	688	44	4,9	235	15	6,0
Woche 18- < 20	684	45	5,8	234	16	5,6

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

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	IDeg			IGlar		
	W	E	%	W	E	%
Woche 20- < 22	676	43	4,6	231	20	6,9
Woche 22- < 24	673	43	5,6	230	18	4,8
Woche 24- < 26	664	31	4,2	229	24	7,4
Woche 26- < 28	656	27	3,2	227	8	3,1
Woche 28- < 30	652	25	3,4	226	8	3,5
Woche 30- < 32	650	14	1,5	224	11	3,6
Woche 32- < 34	648	17	2,3	223	15	5,8
Woche 34- < 36	645	20	2,8	222	14	4,5
Woche 36- < 38	642	23	3,0	222	20	7,7
Woche 38- < 40	637	25	3,6	220	18	5,9
Woche 40- < 42	635	24	3,5	218	18	6,9
Woche 42- < 44	632	22	3,2	218	11	5,0
Woche 44- < 46	631	27	4,0	215	12	4,2
Woche 46- < 48	628	26	3,5	213	8	2,8
Woche 48- < 50	627	15	1,9	212	12	4,7
Woche 50- < 52	621	25	3,2	212	12	4,7
Woche 52- < 54	608	28	3,8	210	9	3,8
Woche 54- < 56	570	20	2,8	192	17	5,2
Woche 56- < 58	567	26	3,9	190	13	5,3
Woche 58- < 60	563	25	3,4	190	9	4,7
Woche 60- < 62	561	20	2,5	189	4	2,1
Woche 62- < 64	560	17	2,5	187	11	4,8

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

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	IDeg			IGlar		
	W	E	%	W	E	%
Woche 64- < 66	557	20	3,2	186	7	3,8
Woche 66- < 68	556	23	3,2	186	7	3,2
Woche 68- < 70	551	18	2,5	186	15	5,9
Woche 70- < 72	549	11	1,6	185	10	3,8
Woche 72- < 74	547	18	2,7	185	10	3,8
Woche 74- < 76	545	25	3,7	184	9	4,9
Woche 76- < 78	542	16	2,6	184	8	2,7
Woche \geq 78	432	14	3,2	146	7	4,8

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. 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.
W: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis

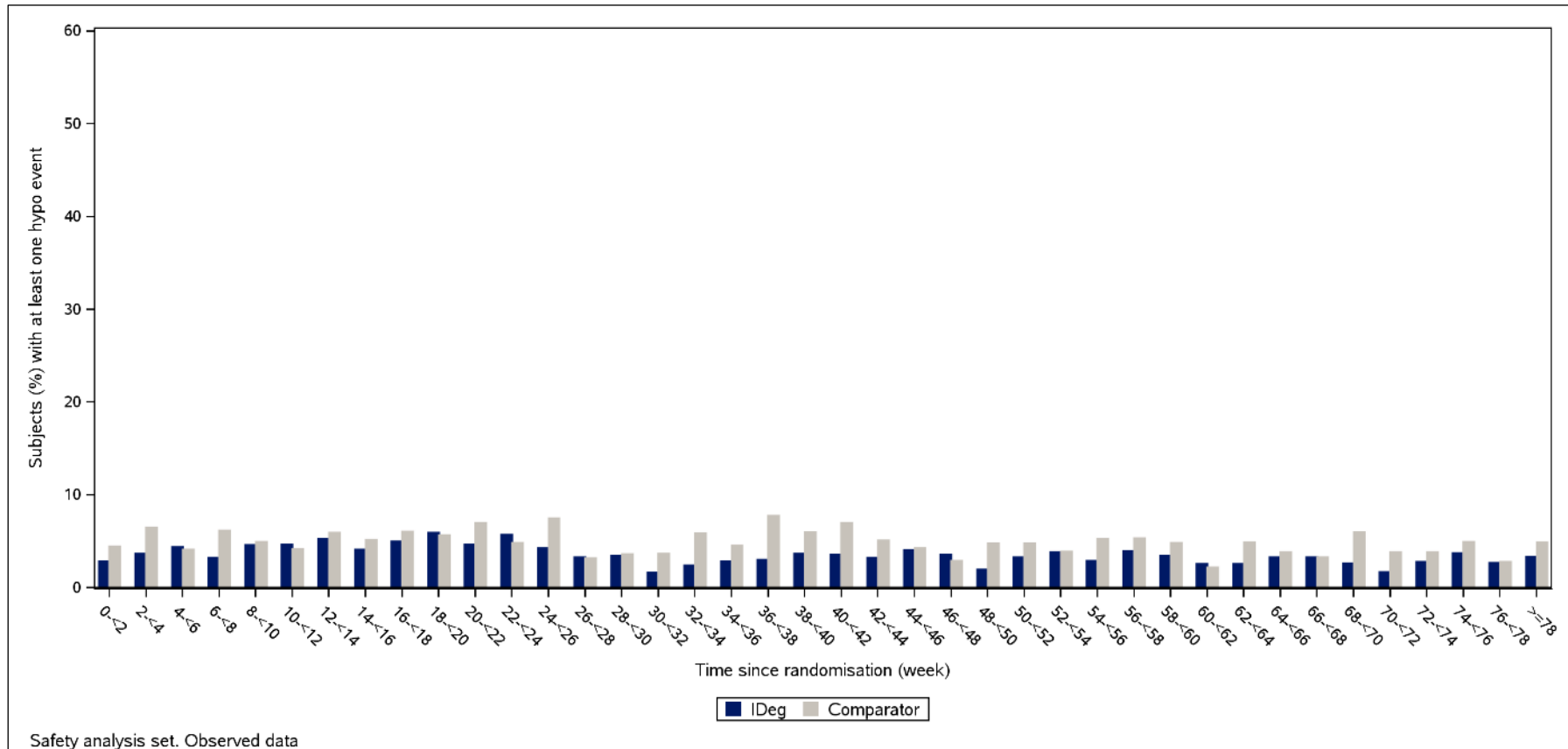


Abbildung 53: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

NN1250-3668

Tabelle 4-165: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-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
35	1 (2,9)	36	8 (22,2)	0,13 [0,02; 0,98]	0,10 [0,01; 0,87]	-0,19 [-0,34;-0,05]	0,0170 [‡]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ‡: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

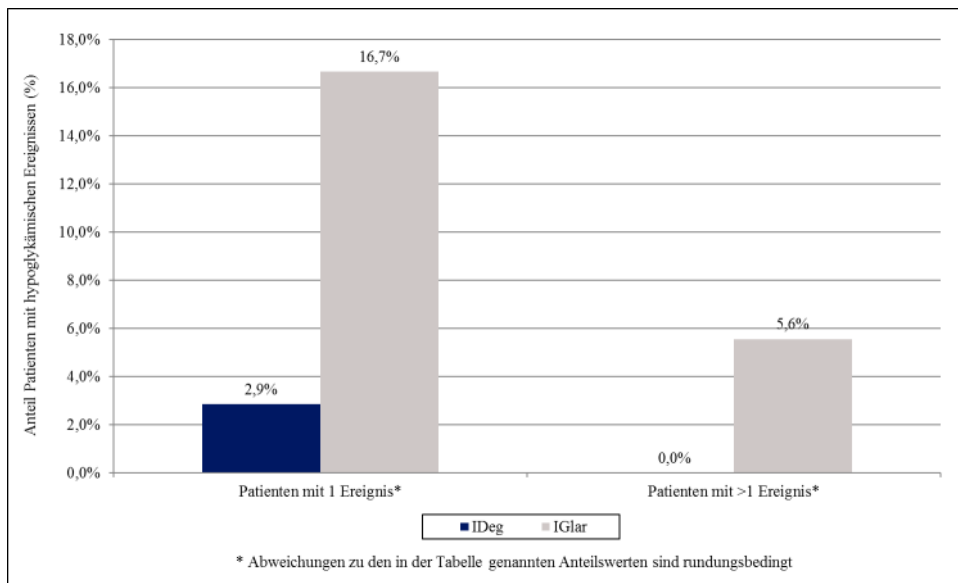


Abbildung 54: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668
(Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
35	1	16,39	36	14	17,04	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-167: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	35	0	0,0	36	0	0,0
Woche 2- < 4	35	0	0,0	34	0	0,0
Woche 4- < 6	32	1	3,1	33	0	0,0
Woche 6- < 8	31	0	0,0	33	0	0,0
Woche 8- < 10	31	0	0,0	33	1	3,0
Woche 10- < 12	31	0	0,0	33	2	6,1
Woche 12- < 14	31	0	0,0	33	4	9,1
Woche 14- < 16	31	0	0,0	33	1	3,0
Woche 16- < 18	31	0	0,0	32	1	3,1
Woche 18- < 20	31	0	0,0	32	1	3,1
Woche 20- < 22	31	0	0,0	32	2	6,3
Woche 22- < 24	31	0	0,0	32	2	6,3
Woche 24- < 26	31	0	0,0	32	0	0,0
Woche ≥ 26	26	0	0,0	19	0	0,0

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-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

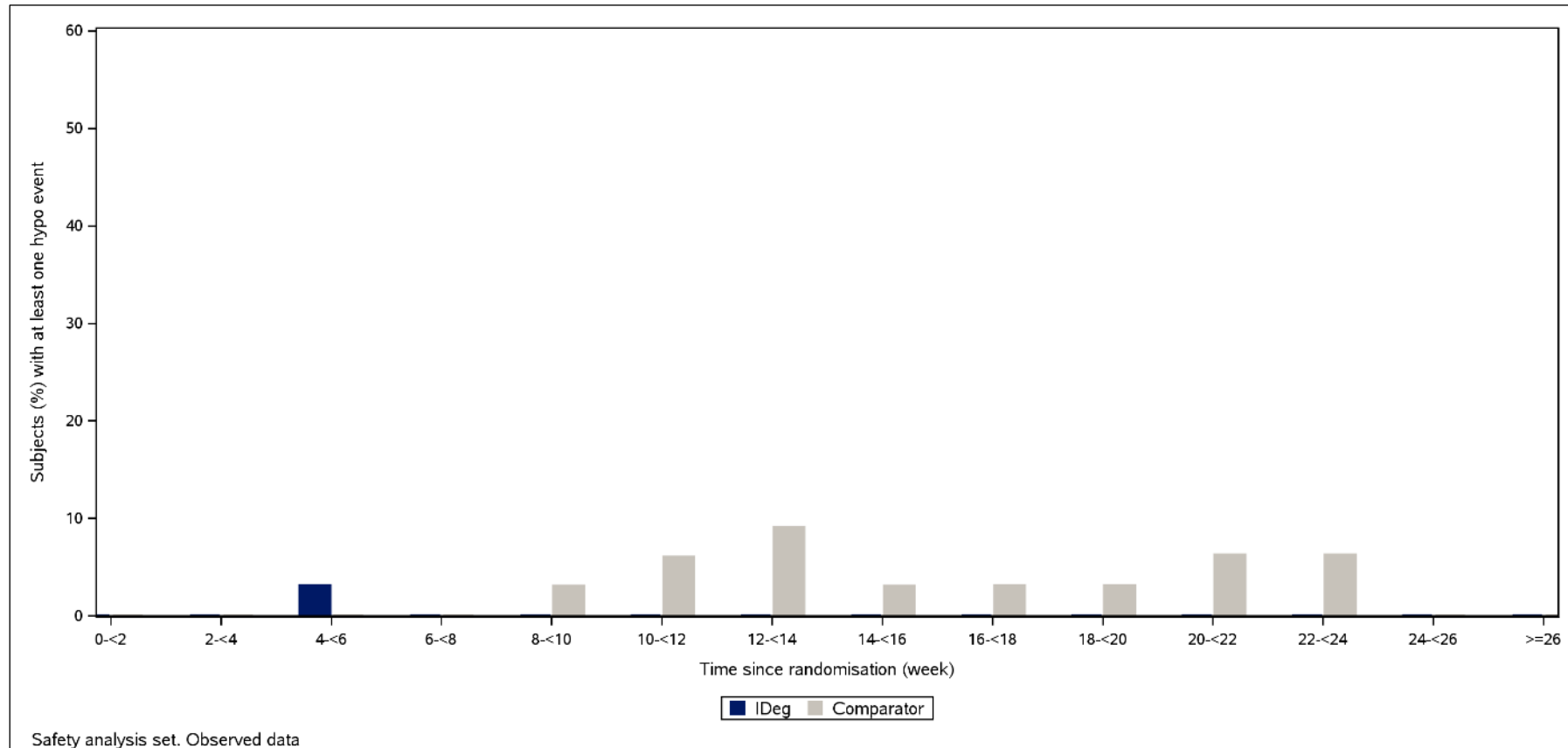


Abbildung 55: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-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
97	10 (10,3)	96	22 (22,9)	0,45 [0,23;0,90]	0,39 [0,17;0,87]	-0,13 [-0,23;-0,02]	0,0208 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

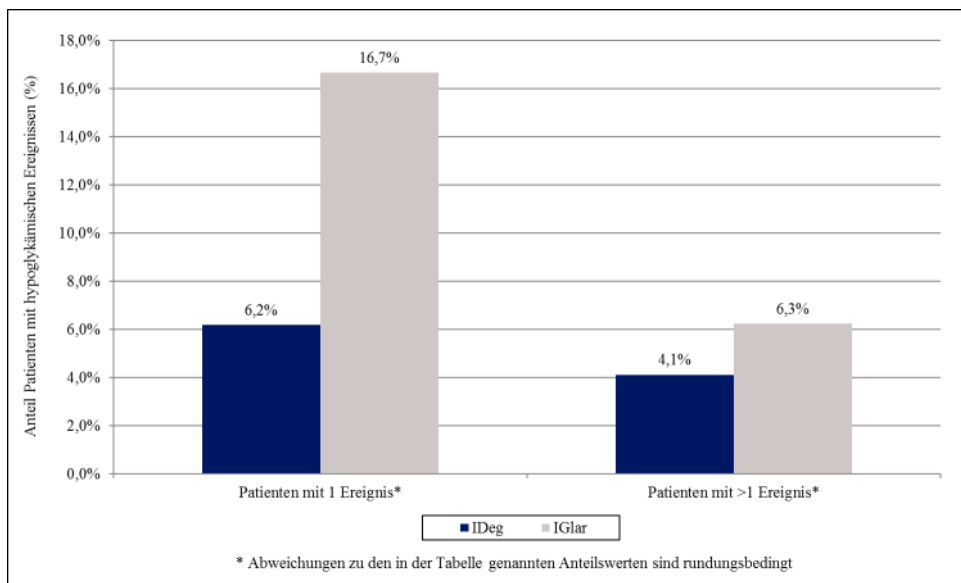


Abbildung 56: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

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

Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
97	28	46,05	96	36	44,28	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-170: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	IDeg			IGlar		
	W	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	97	1	1,0	95	0	0,0
Woche 2- < 4	96	3	3,1	92	0	0,0
Woche 4- < 6	91	2	2,2	88	1	1,1
Woche 6- < 8	88	1	1,1	85	4	4,7
Woche 8- < 10	88	1	1,1	84	3	3,6
Woche 10- < 12	87	2	2,3	84	4	4,8
Woche 12- < 14	87	2	1,1	84	5	4,8
Woche 14- < 16	87	2	1,1	84	2	2,4
Woche 16- < 18	87	4	3,4	83	2	2,4
Woche 18- < 20	87	3	2,3	83	3	2,4
Woche 20- < 22	87	0	0,0	83	2	2,4
Woche 22- < 24	87	1	1,1	83	4	4,8
Woche 24- < 26	87	2	1,1	83	0	0,0
Woche ≥ 26	65	4	4,6	64	6	7,8

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten 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

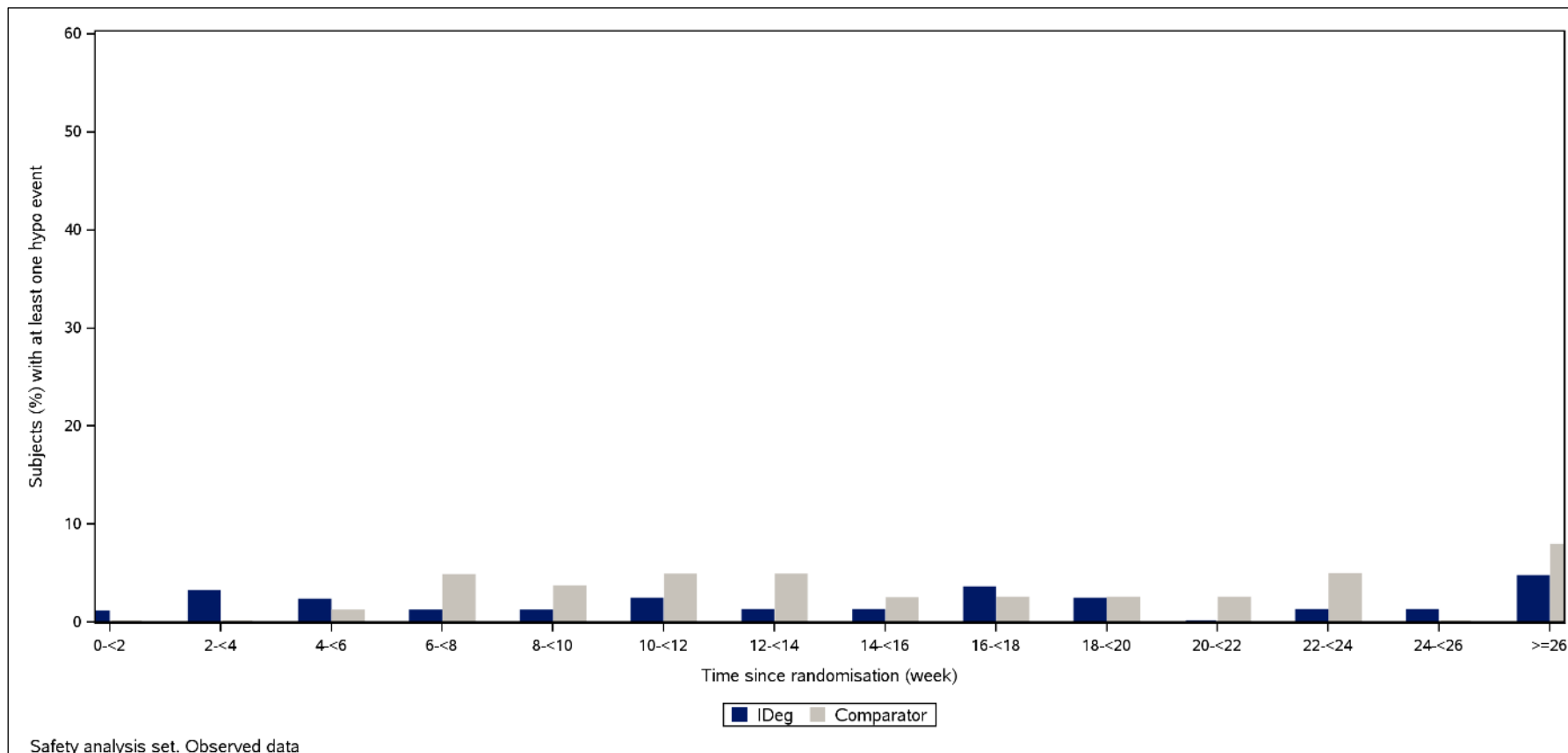


Abbildung 57: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-171: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	51 (18,3)	278	54 (19,5)	0,94 [0,66;1,32]	0,92 [0,60;1,41]	-0,01 [-0,08;0,05]	0,7458 [#]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

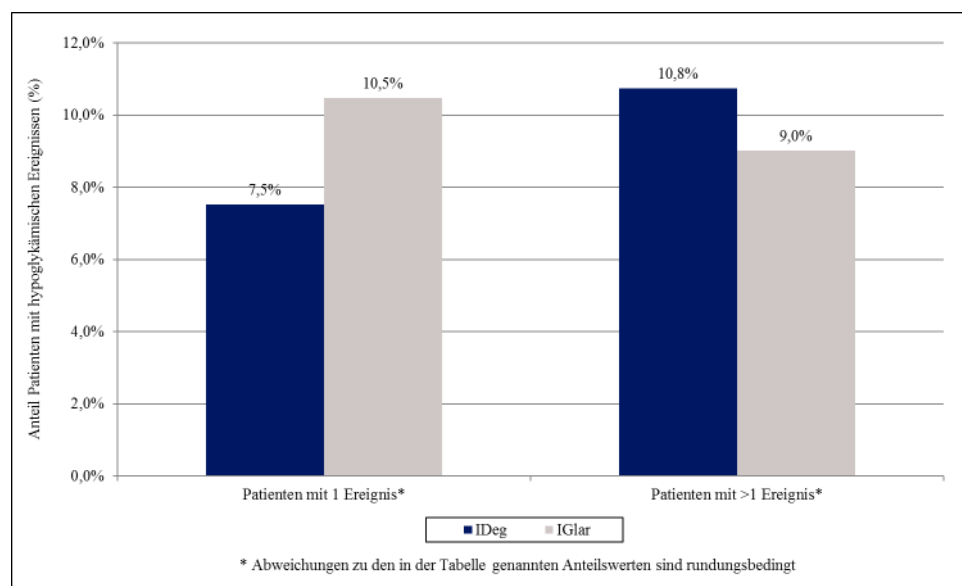


Abbildung 58: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998
(Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
281	127	160,70	278	119	161,19	1,08 [0,65;1,77]	0,7723
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-173: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	279	14	3,2	277	6	2,2
Woche 2- < 4	275	13	4,0	275	7	1,8
Woche 4- < 6	272	16	4,4	275	5	1,8
Woche 6- < 8	270	9	3,0	273	8	2,2
Woche 8- < 10	266	7	1,9	267	10	3,0
Woche 10- < 12	265	8	2,6	265	7	2,6
Woche 12- < 14	265	5	1,5	265	7	2,6
Woche 14- < 16	262	11	3,1	262	10	3,1
Woche 16- < 18	260	12	3,1	260	7	2,3
Woche 18- < 20	259	2	0,8	258	6	2,3
Woche 20- < 22	258	5	1,9	256	8	3,1
Woche 22- < 24	258	5	1,6	256	9	2,7
Woche 24- < 26	256	4	1,2	256	4	1,6
Woche 26- < 28	252	3	1,2	255	6	2,4
Woche 28- < 30	250	3	1,2	252	7	2,8
Woche 30- < 32	249	8	2,8	251	11	3,2
Woche ≥ 32	183	2	0,5	181	1	0,6

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

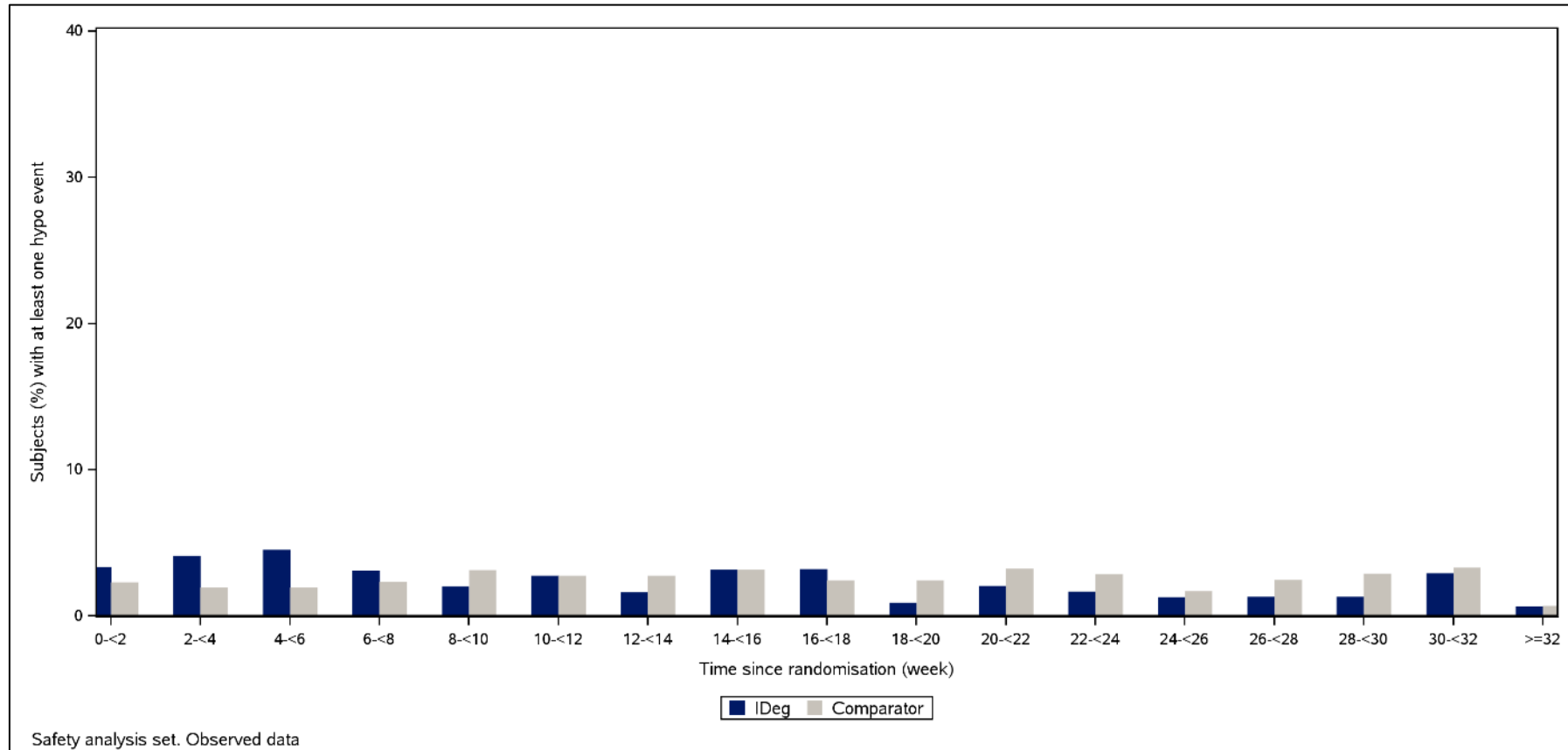


Abbildung 59: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	64 (18,0)	360	69 (19,3)	0,93 [0,68;1,26]	0,91 [0,63;1,33]	-0,01 [-0,07;0,04]	0,7007#

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

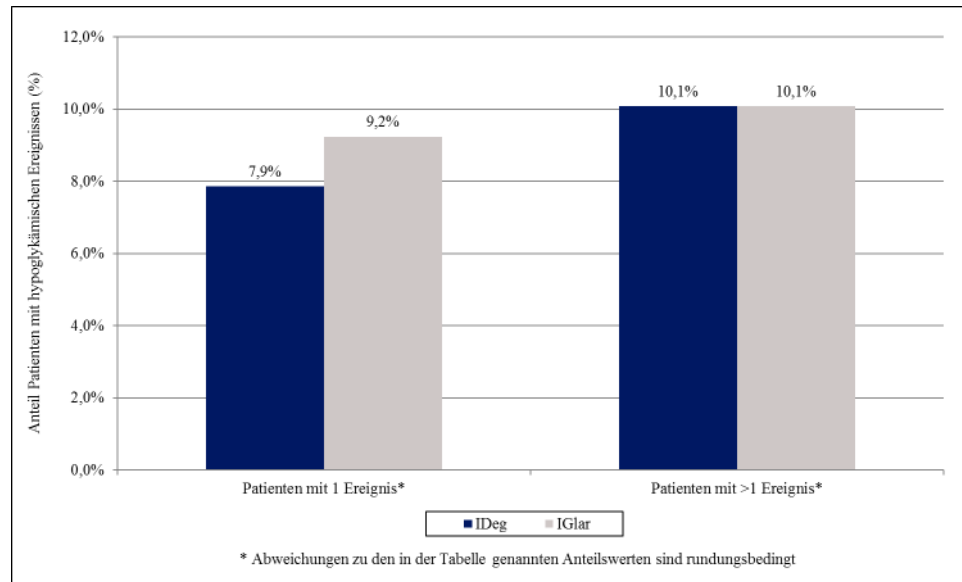


Abbildung 60: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
360	171	201,19	360	160	203,77	1,05 [0,67;1,66]	0,8271

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-176: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	356	17	3,1	357	11	2,2
Woche 2- < 4	349	15	3,7	351	11	2,3
Woche 4- < 6	341	19	4,4	348	7	2,0
Woche 6- < 8	337	11	3,0	344	9	2,0
Woche 8- < 10	333	12	2,4	337	14	3,3
Woche 10- < 12	331	12	2,7	335	8	2,4
Woche 12- < 14	330	7	1,8	335	8	2,4
Woche 14- < 16	327	16	2,8	330	13	3,0
Woche 16- < 18	325	14	3,1	327	11	2,8
Woche 18- < 20	323	2	0,6	325	9	2,5
Woche 20- < 22	322	8	2,2	323	8	2,5
Woche 22- < 24	322	5	1,2	323	10	2,5
Woche 24- < 26	320	7	1,6	323	7	1,5
Woche 26- < 28	316	8	1,9	322	7	2,2
Woche 28- < 30	314	6	1,6	319	11	2,8
Woche 30- < 32	312	10	2,9	318	14	3,5
Woche ≥ 32	230	2	0,4	228	2	0,9

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

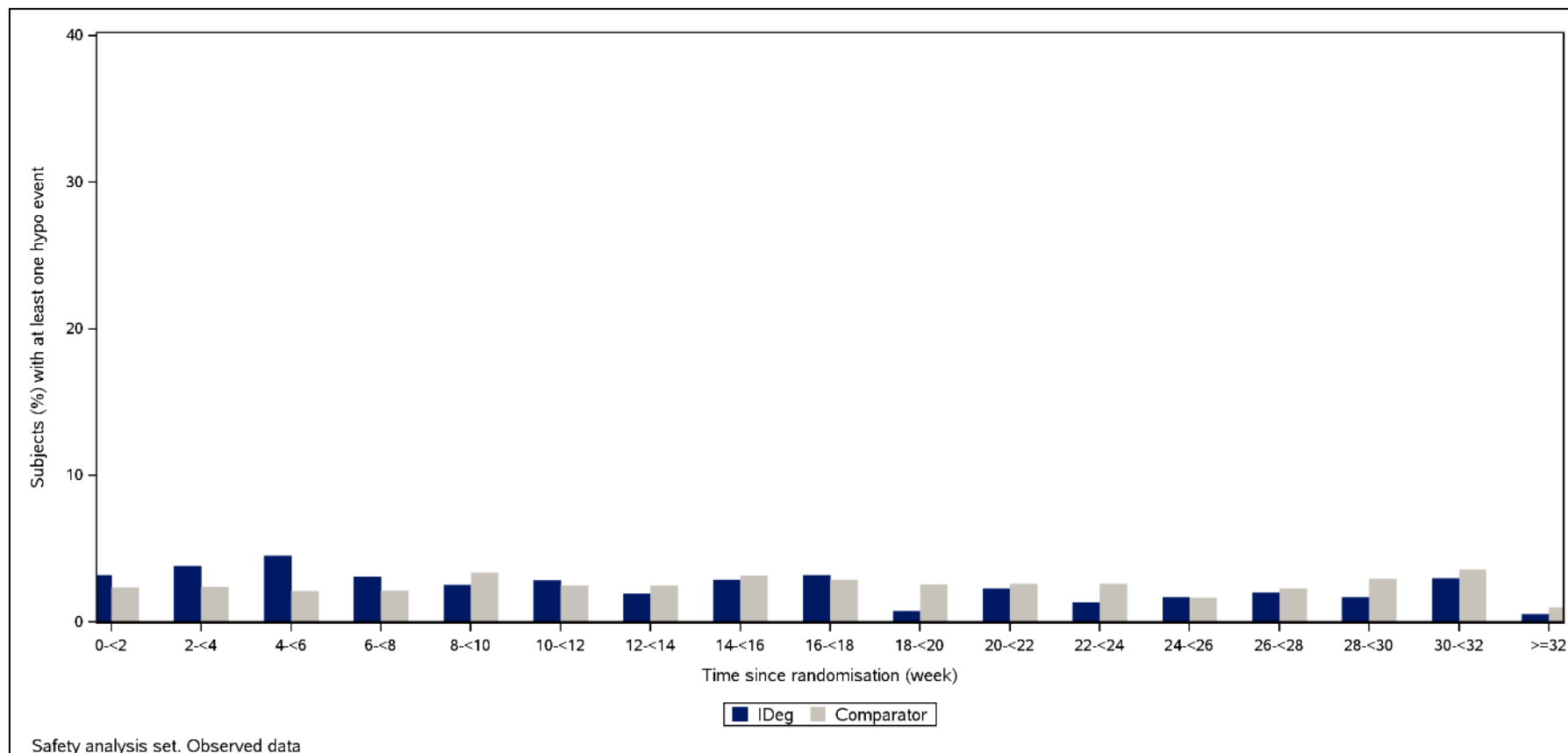


Abbildung 61: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-177: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlax	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlax	
559	382 (80,9)	22 (4,7)	47 (10,0)	21 (4,4)	0,0026

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-178: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	45 (9,0)	491	70 (14,3)	0,59 [0,42;0,82]	0,0020

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

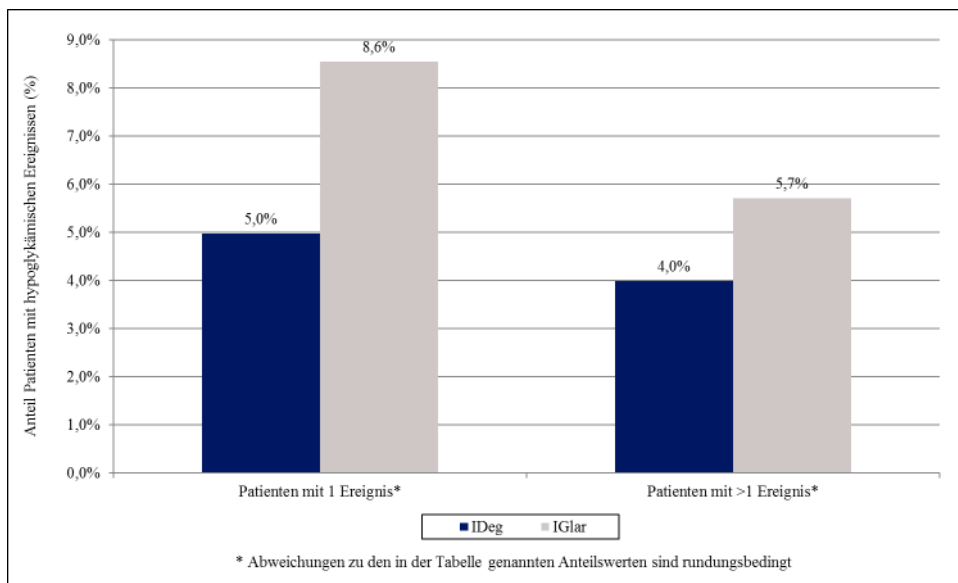


Abbildung 62: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998
(Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
559	74	150,90	559	129	147,84	0,57 [0,43;0,76]	0,0001
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-180: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte nächtlich	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 14- < 16	505	1	0,2	494	1	0,2
Woche 16- < 18	501	10	1,8	492	14	2,4
Woche 18- < 20	499	4	0,8	486	14	2,9
Woche 20- < 22	497	7	1,4	484	13	2,5
Woche 22- < 24	496	8	1,4	483	16	2,9
Woche 24- < 26	493	10	1,8	483	16	2,9
Woche 26- < 28	488	9	1,6	481	17	3,1
Woche 28- < 30	485	10	1,6	476	12	2,3
Woche 30- < 32	481	11	1,9	474	22	3,6
Woche ≥ 32	338	4	0,9	339	4	1,2

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. 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

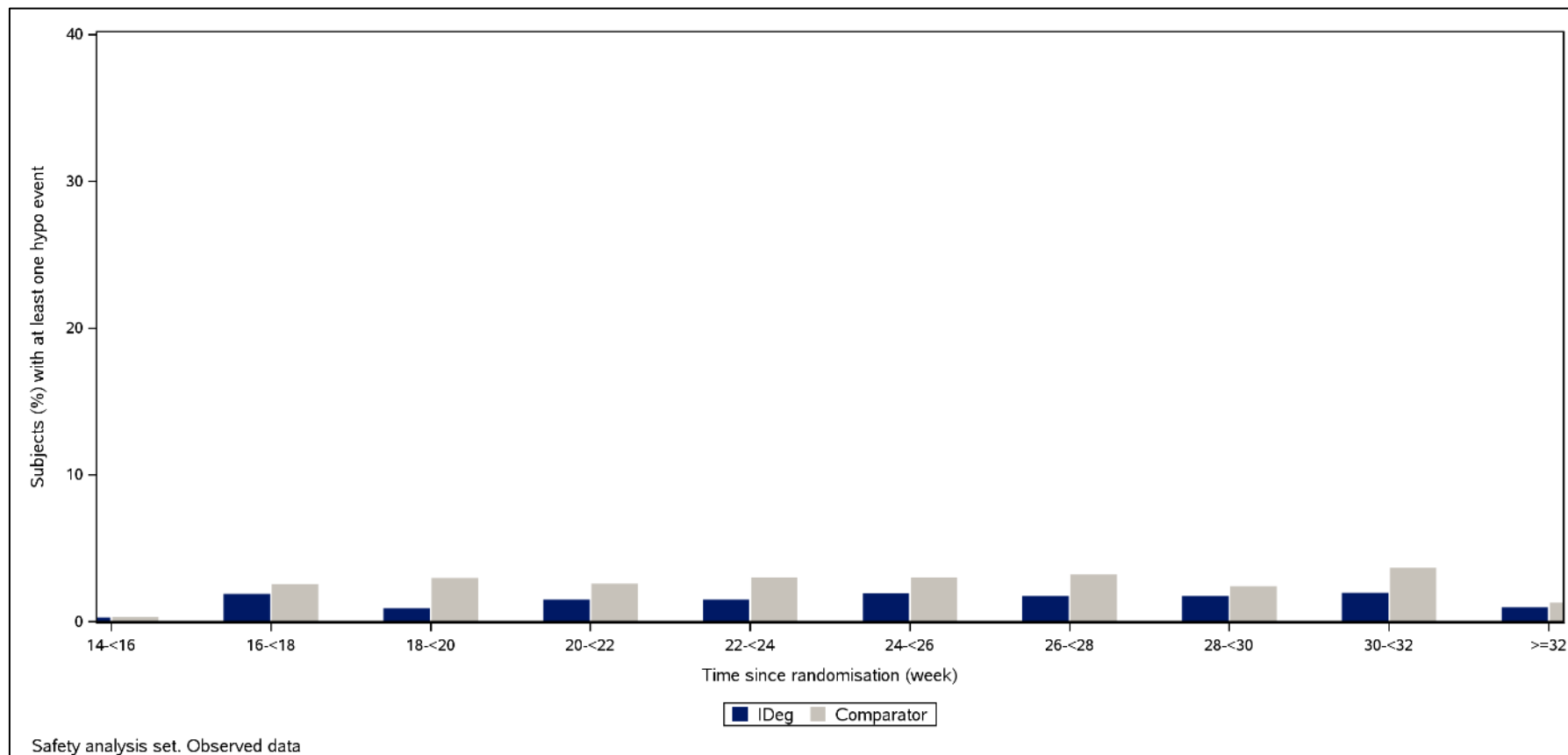


Abbildung 63: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-181: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	486 (81,4)	28 (4,7)	58 (9,7)	25 (4,2)	0,0012
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

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

Tabelle 4-182: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	57 (9,0)	618	86 (13,9)	0,61 [0,45; 0,82]	0,0013

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

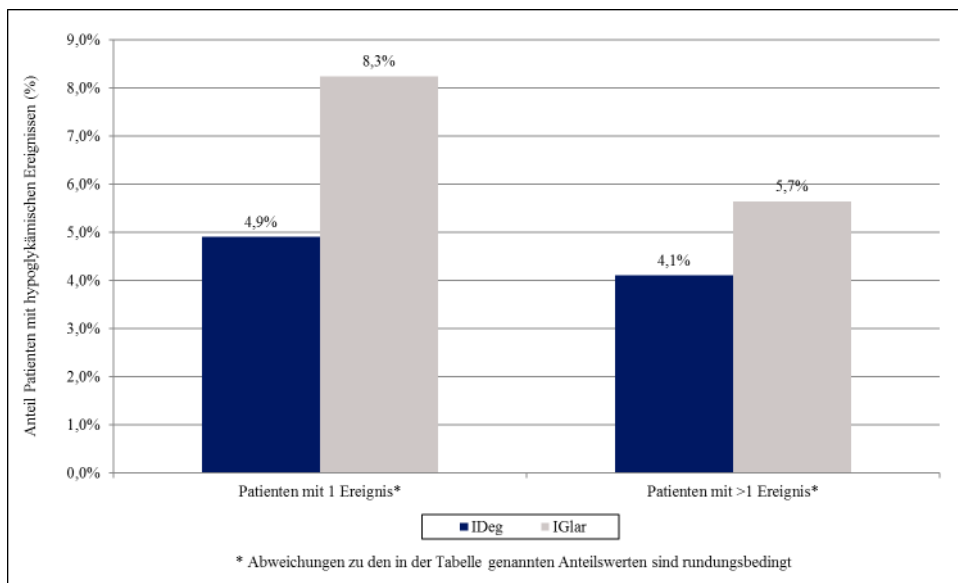


Abbildung 64: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-183: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
720	101	190,20	720	169	186,91	0,58 [0,45;0,74]	< 0,0001
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-184: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte nächtlich	IDeg			IGlar		
	W	N	%	W	N	%
Woche 14- < 16	635	1	0,2	622	1	0,2
Woche 16- < 18	631	12	1,7	619	17	2,4
Woche 18- < 20	627	6	1,0	613	18	2,8
Woche 20- < 22	625	13	1,9	611	18	2,6
Woche 22- < 24	624	9	1,3	610	18	2,6
Woche 24- < 26	621	14	1,9	610	23	2,6
Woche 26- < 28	615	15	2,0	607	21	3,1
Woche 28- < 30	612	13	1,6	602	19	2,5
Woche 30- < 32	605	14	2,0	599	29	3,7
Woche ≥ 32	429	4	0,7	420	5	1,2

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. 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

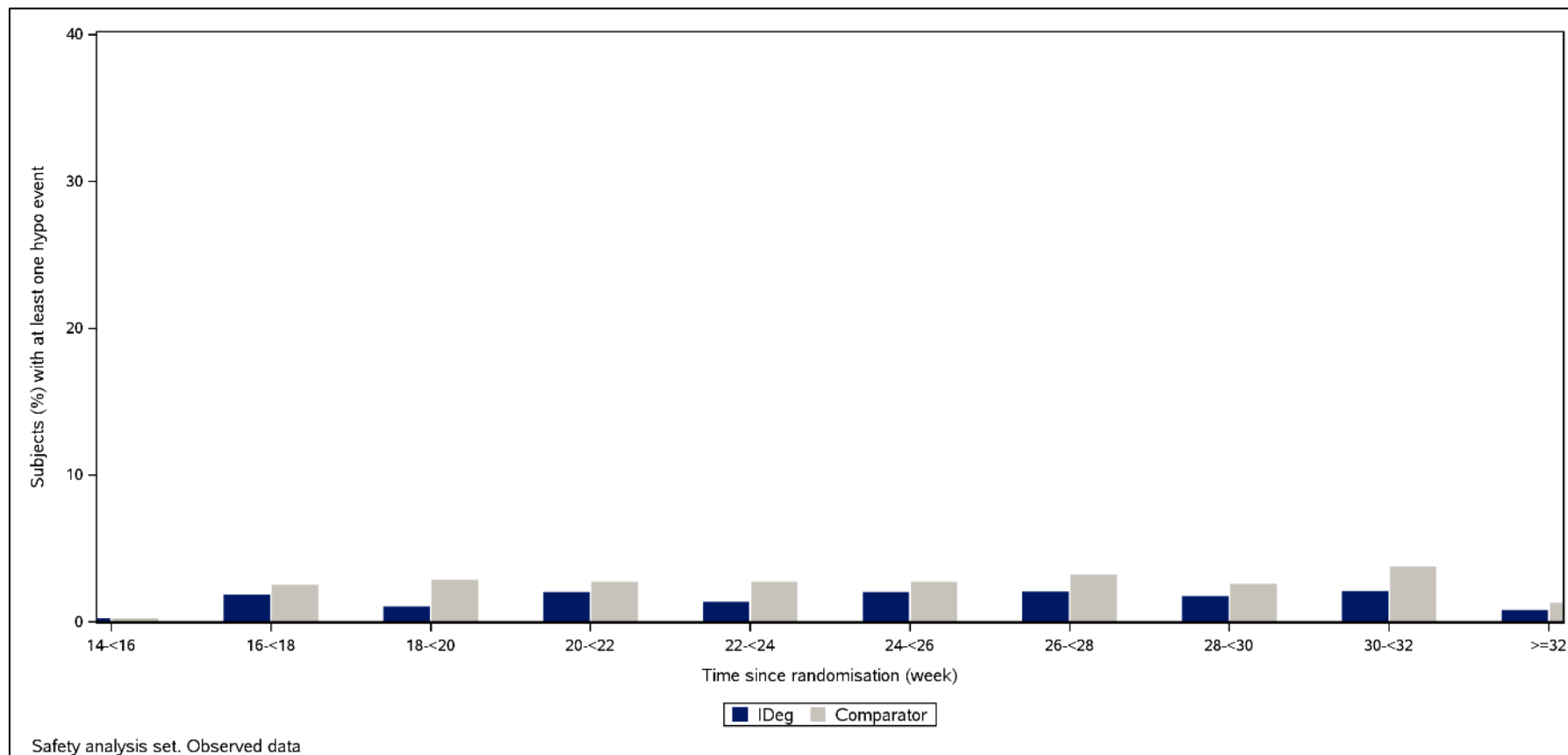


Abbildung 65: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

NN1250-3582

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der CSR-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (RR: 0,76 [0,64;0,89]; $p = 0,0019$). Dabei hatten 34,4 % der Patienten unter Insulin degludec und 45,6 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten unter Insulin degludec ebenfalls statistisch signifikant weniger „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,68 [0,51;0,91]; $p = 0,0096$). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (795 Ereignisse bei 678,23 PYE) im Vergleich zu Insulin glargin (385 Ereignisse bei 232,09 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 [-0,11;0,12]; 0,9062) 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.

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der CSR-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (RR: 0,73 [0,63;0,85]; $p = 0,0001$). Dabei hatten 37,4 % der Patienten unter Insulin degludec und 51,2 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten unter Insulin degludec ebenfalls statistisch signifikant weniger „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,67 [0,50;0,90]; $p = 0,0074$). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (1.066 Ereignisse bei 955,65 PYE) im Vergleich zu Insulin glargin (517 Ereignisse bei 325,72 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 nicht klinisch relevant unterschiedlichen Reduktion des HbA_{1c}-Wertes (adjustierte MWD: 0,13 [0,00;0,25]; p = 0,0483; Hedges' g: 0,11 [-0,06;0,27]) 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.

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.

NN1250-3668

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (RR: 0,13 [0,02;0,98]; p = 0,0170). Dabei hatten 2,9 % der Patienten unter Insulin degludec und 22,2 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio nicht berechenbar; p-Wert nicht berechenbar).

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: 0,03 [-0,36;0,43]; p = 0,8662) zeigte sich ein statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin.

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs für Ereignisse bei Insulin glargin 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.

NN1250-3998**Titration- und Erhaltungsphase Periode 1**

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (RR: 0,94 [0,66;1,32]; p = 0,7458). Dabei hatten 18,3 % der Patienten unter Insulin degludec und 19,5 % 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: 1,08 [0,65;1,77]; p = 0,7723).

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“

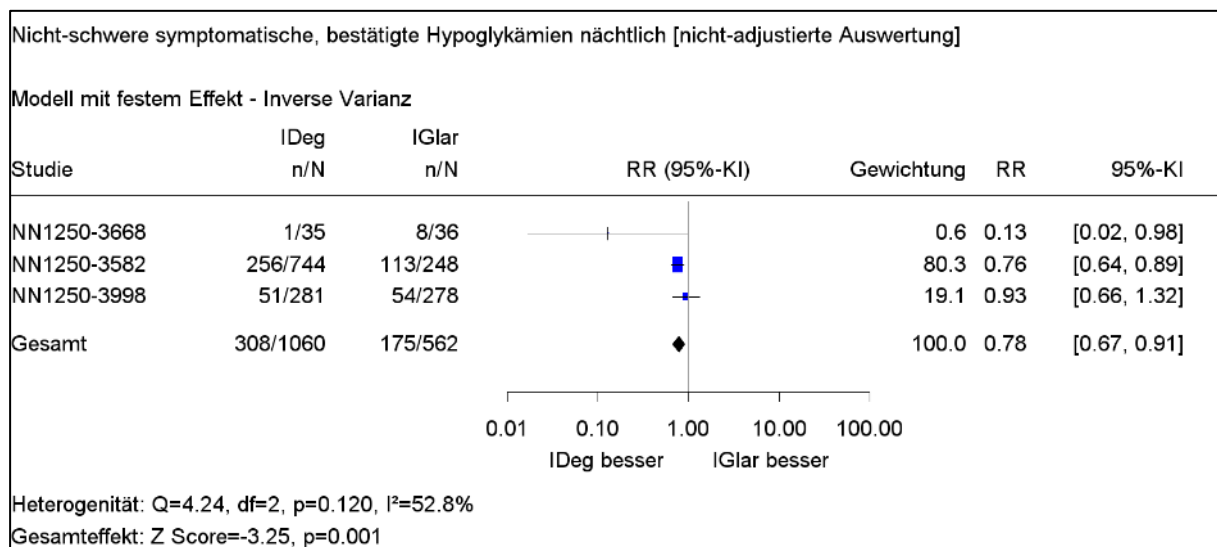


Abbildung 66: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (nicht-adjustierte Auswertung)

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 = 0,120) 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: 0,78 [0,67;0,91]; $p = 0,001$). Insulin degludec reduzierte das Risiko für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ um 22 % gegenüber Insulin glargin (nicht-adjustiert).

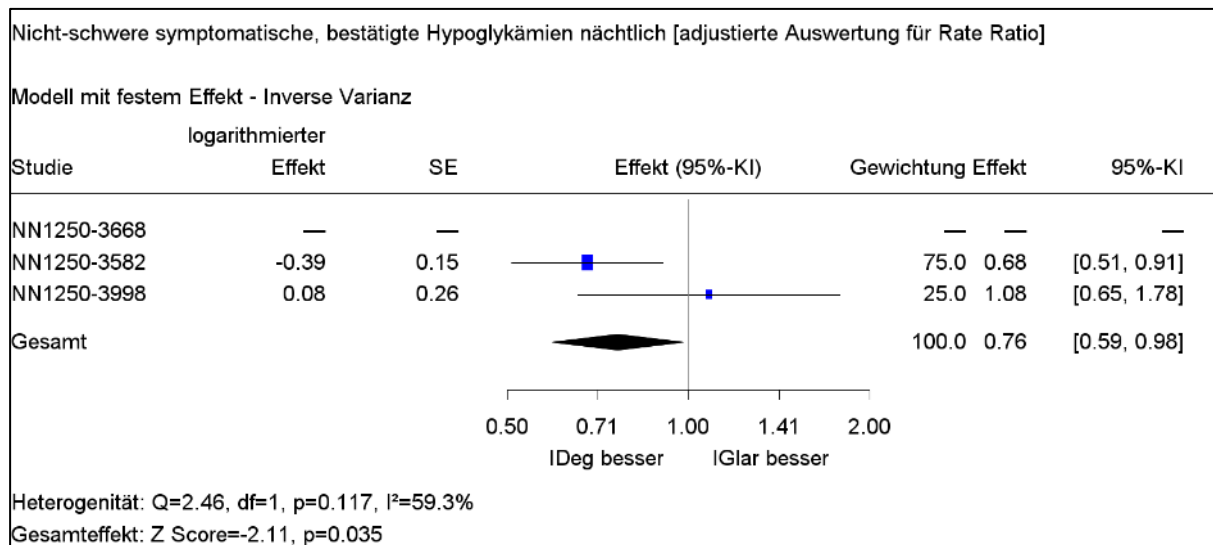


Abbildung 67: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten in der Meta-Analyse bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik = 0,117) unter Insulin degludec ebenfalls statistisch signifikant weniger „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,76 [0,59;0,98]; $p = 0,035$). Die Ereignisrate für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich“ konnte unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin um 24 % 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: 0,05 [-0,04;0,13]; $p = 0,257$) 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 4-185: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	<ul style="list-style-type: none"> • Analog zur Studie NN1250-3582 • Treatment emergent: Hypoglykämisches Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als der letzte Tag der randomisierten Behandlung (= keine Follow-up Periode aufgrund des Cross-overs).

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 4-186: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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.

NN1250-3668

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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.

NN1250-3582

Tabelle 4-187: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	556 (74,7)	248	188 (75,8)	0,99 [0,91;1,07]	0,94 [0,68;1,32]	-0,01 [-0,07;0,05]	0,7996 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

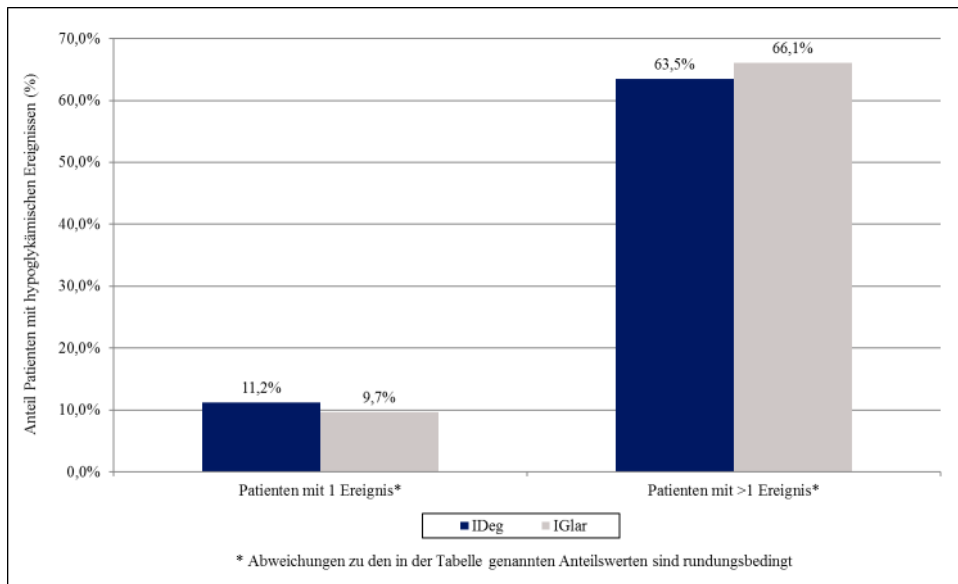


Abbildung 68: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Tabelle 4-188: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
744	5.806	678,23	248	2.521	232,09	0,77 [0,63;0,95]	0,0126

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-189: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 0- < 2	753	182	13,5	251	65	14,7
Woche 2- < 4	748	232	17,6	249	94	21,7
Woche 4- < 6	741	290	22,4	248	87	21,4
Woche 6- < 8	733	247	19,6	247	109	22,7
Woche 8- < 10	727	299	23,0	246	97	19,9
Woche 10- < 12	722	332	24,9	243	100	23,9
Woche 12- < 14	710	298	23,0	239	135	28,0
Woche 14- < 16	696	281	21,0	237	141	27,4
Woche 16- < 18	688	309	23,5	235	140	30,2
Woche 18- < 20	684	308	23,1	234	126	31,2
Woche 20- < 22	676	292	22,8	231	146	29,4
Woche 22- < 24	673	293	24,7	230	117	25,2

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

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	IDeg			IGlar		
	W	E	%	W	E	%
Woche 24- < 26	664	324	25,8	229	140	27,9
Woche 26- < 28	656	185	16,6	227	87	20,3
Woche 28- < 30	652	157	15,5	226	90	23,0
Woche 30- < 32	650	146	14,5	224	75	17,4
Woche 32- < 34	648	141	13,1	223	69	17,5
Woche 34- < 36	645	148	14,0	222	83	16,7
Woche 36- < 38	642	149	14,2	222	88	20,7
Woche 38- < 40	637	179	15,5	220	83	18,6
Woche 40- < 42	635	161	15,9	218	83	18,3
Woche 42- < 44	632	170	15,7	218	67	16,1
Woche 44- < 46	631	154	15,1	215	71	19,5
Woche 46- < 48	628	132	13,5	213	68	17,4
Woche 48- < 50	627	134	13,1	212	69	20,3
Woche 50- < 52	621	193	15,8	212	66	16,0
Woche \geq 52	491	70	10,2	162	25	10,5

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. 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

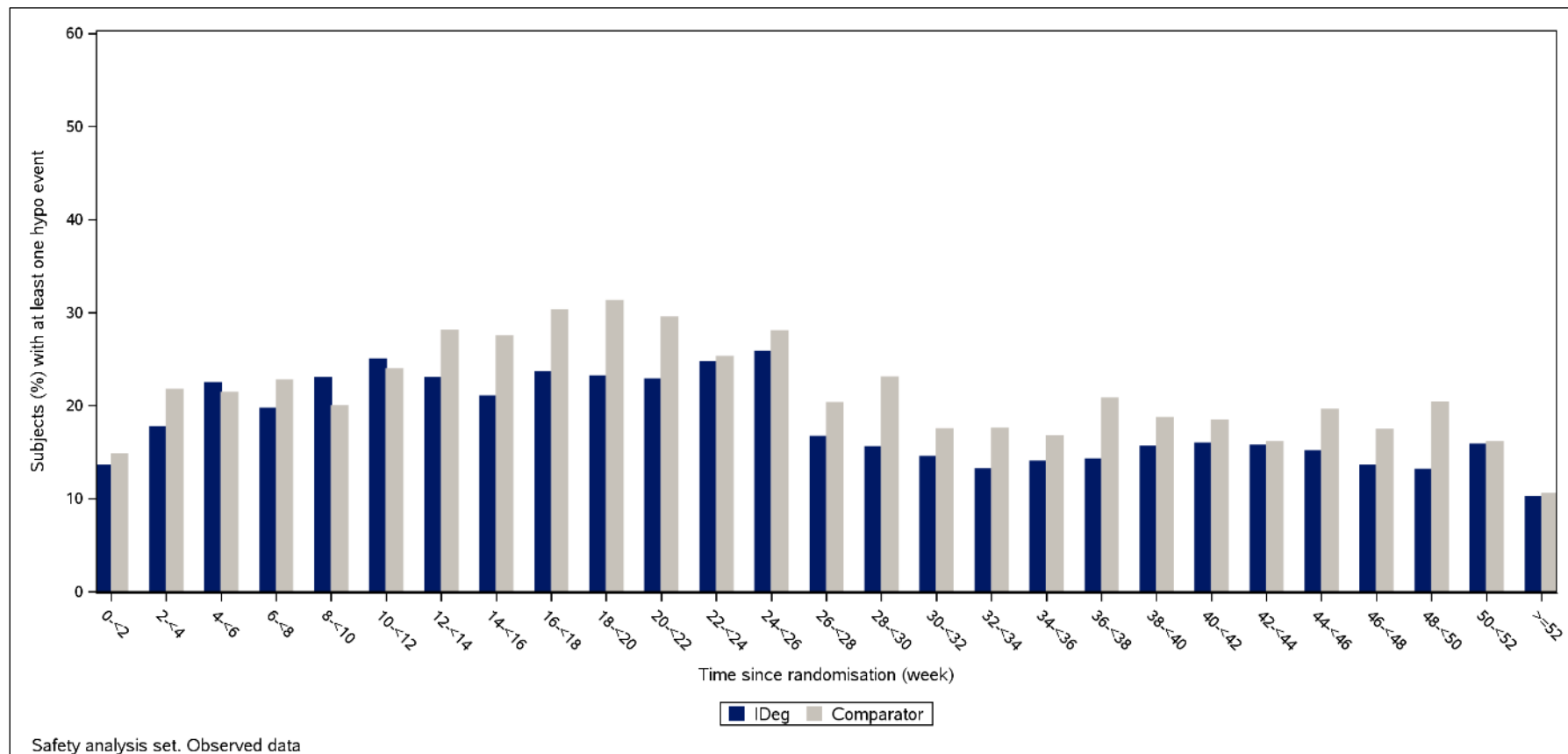


Abbildung 69: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

NN1250-3667

Tabelle 4-190: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	581 (78,1)	248	192 (77,4)	1,01 [0,93;1,09]	1,04 [0,74;1,47]	0,01 [-0,05;0,07]	0,8597 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⦿]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

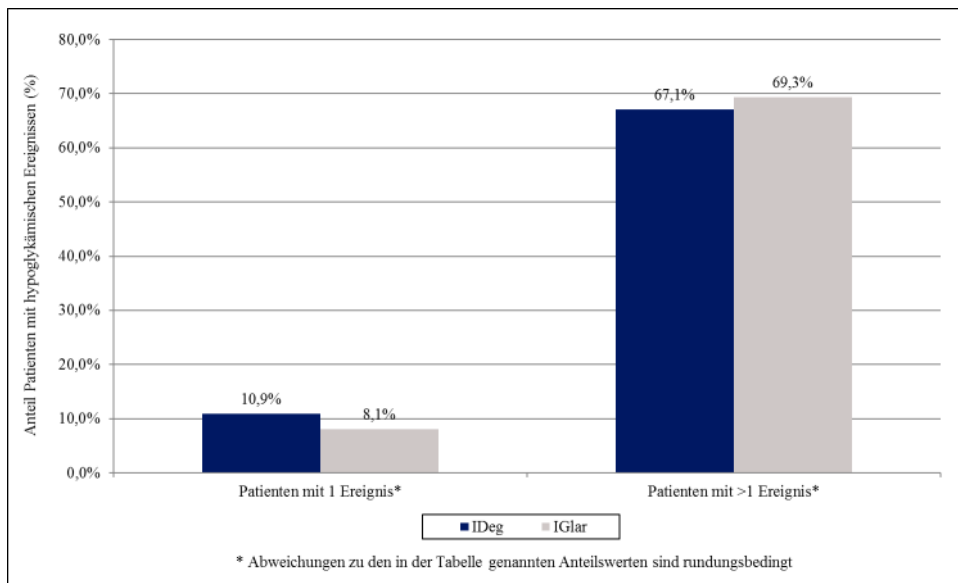


Abbildung 70: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
744	7.770	955,65	248	3.322	325,72	0,80 [0,66;0,99]	0,0352

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-192: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	753	182	13,5	251	65	14,7
Woche 2- < 4	748	232	17,6	249	94	21,7
Woche 4- < 6	741	290	22,4	248	87	21,4
Woche 6- < 8	733	247	19,6	247	109	22,7
Woche 8- < 10	727	299	23,0	246	97	19,9
Woche 10- < 12	722	332	24,9	243	100	23,9
Woche 12- < 14	710	298	23,0	239	135	28,0
Woche 14- < 16	696	281	21,0	237	141	27,4
Woche 16- < 18	688	309	23,5	235	140	30,2
Woche 18- < 20	684	308	23,1	234	126	31,2

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

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	IDeg			IGlar		
	W	E	%	W	E	%
Woche 20- < 22	676	292	22,8	231	146	29,4
Woche 22- < 24	673	293	24,7	230	117	25,2
Woche 24- < 26	664	324	25,8	229	140	27,9
Woche 26- < 28	656	185	16,6	227	87	20,3
Woche 28- < 30	652	157	15,5	226	90	23,0
Woche 30- < 32	650	146	14,5	224	75	17,4
Woche 32- < 34	648	141	13,1	223	69	17,5
Woche 34- < 36	645	148	14,0	222	83	16,7
Woche 36- < 38	642	149	14,2	222	88	20,7
Woche 38- < 40	637	179	15,5	220	83	18,6
Woche 40- < 42	635	161	15,9	218	83	18,3
Woche 42- < 44	632	170	15,7	218	67	16,1
Woche 44- < 46	631	154	15,1	215	71	19,5
Woche 46- < 48	628	132	13,5	213	68	17,4
Woche 48- < 50	627	134	13,1	212	69	20,3
Woche 50- < 52	621	195	15,9	212	68	16,0
Woche 52- < 54	608	217	19,1	210	64	21,4
Woche 54- < 56	570	133	13,5	192	80	20,3
Woche 56- < 58	567	131	13,9	190	56	18,9
Woche 58- < 60	563	154	16,2	190	62	19,5
Woche 60- < 62	561	156	16,2	189	43	13,8
Woche 62- < 64	560	151	15,2	187	57	19,3

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

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	IDeg			IGlar		
	W	E	%	W	E	%
Woche 64- < 66	557	138	16,2	186	63	20,4
Woche 66- < 68	556	142	13,8	186	50	16,7
Woche 68- < 70	551	150	14,7	186	80	19,9
Woche 70- < 72	549	172	15,8	185	86	22,2
Woche 72- < 74	547	143	13,7	185	47	14,6
Woche 74- < 76	545	131	14,1	184	41	14,7
Woche 76- < 78	542	111	12,4	184	57	14,7
Woche ≥ 78	432	103	14,6	146	38	15,8

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. 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

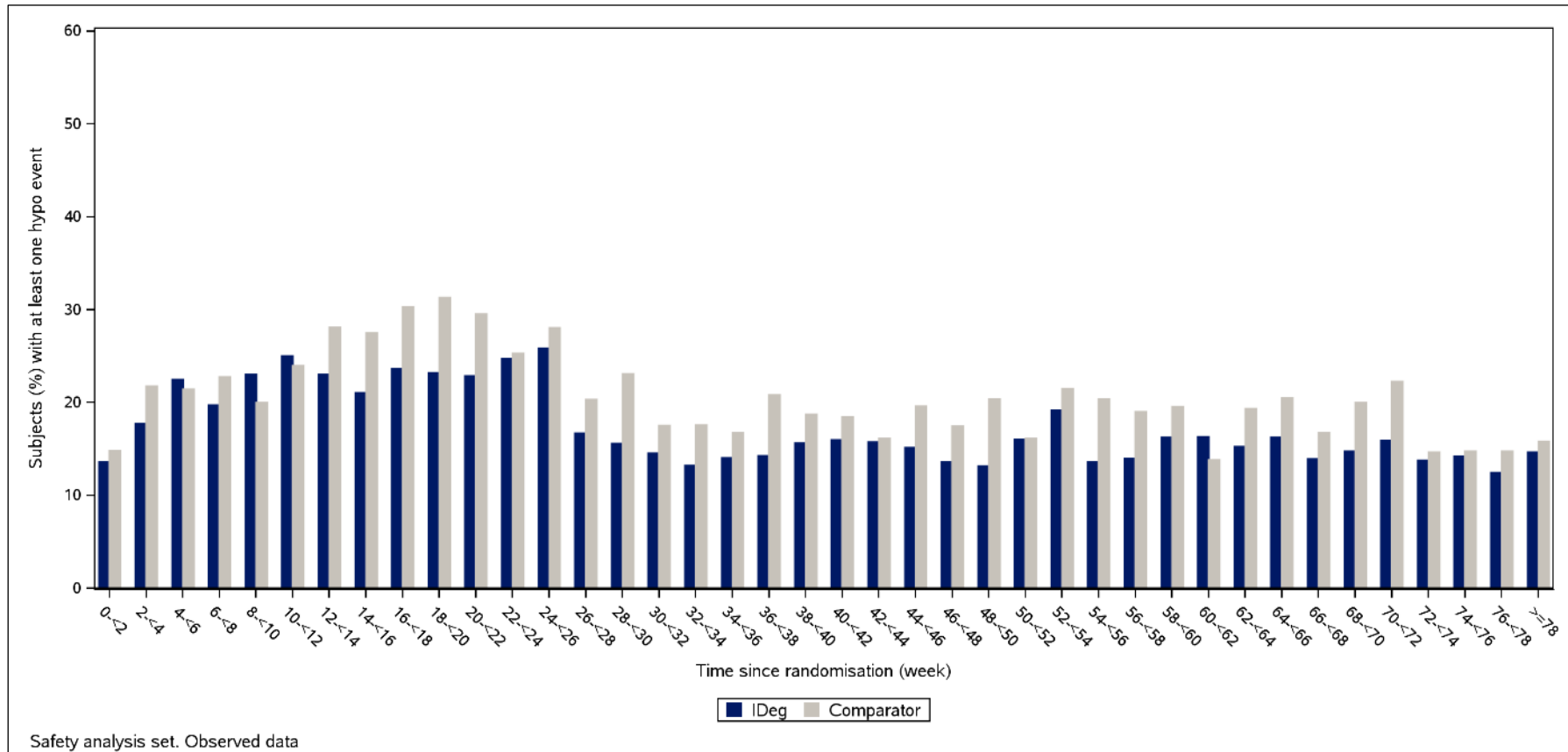


Abbildung 71: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

NN1250-3668

Tabelle 4-193: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-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
35	8 (22,9)	36	13 (36,1)	0,63 [0,30;1,34]	0,52 [0,18;1,49]	-0,13 [-0,34;0,08]	0,2997 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⦿]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

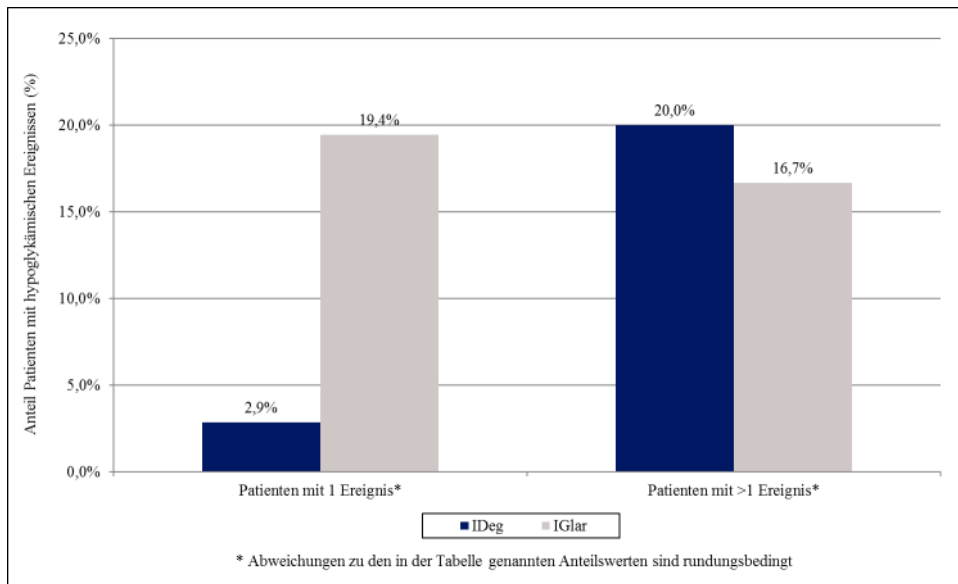


Abbildung 72: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Tabelle 4-194: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668
(Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
35	48	16,39	36	45	17,04	0,58 [0,11;3,12]	0,5292
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-195: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	IDeg			IGlar		
	W	E	%	W	E	%
Woche 0- < 2	35	10	8,6	36	1	2,8
Woche 2- < 4	35	7	2,9	34	1	2,9
Woche 4- < 6	32	9	6,3	33	1	3,0
Woche 6- < 8	31	1	3,2	33	4	9,1
Woche 8- < 10	31	2	6,5	33	6	12,1
Woche 10- < 12	31	4	9,7	33	4	12,1
Woche 12- < 14	31	2	6,5	33	5	9,1
Woche 14- < 16	31	1	3,2	33	5	9,1
Woche 16- < 18	31	6	9,7	32	2	6,3
Woche 18- < 20	31	2	6,5	32	4	9,4
Woche 20- < 22	31	0	0,0	32	4	9,4
Woche 22- < 24	31	0	0,0	32	3	9,4
Woche 24- < 26	31	3	6,5	32	4	12,5
Woche ≥ 26	26	1	3,8	19	1	5,3

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-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

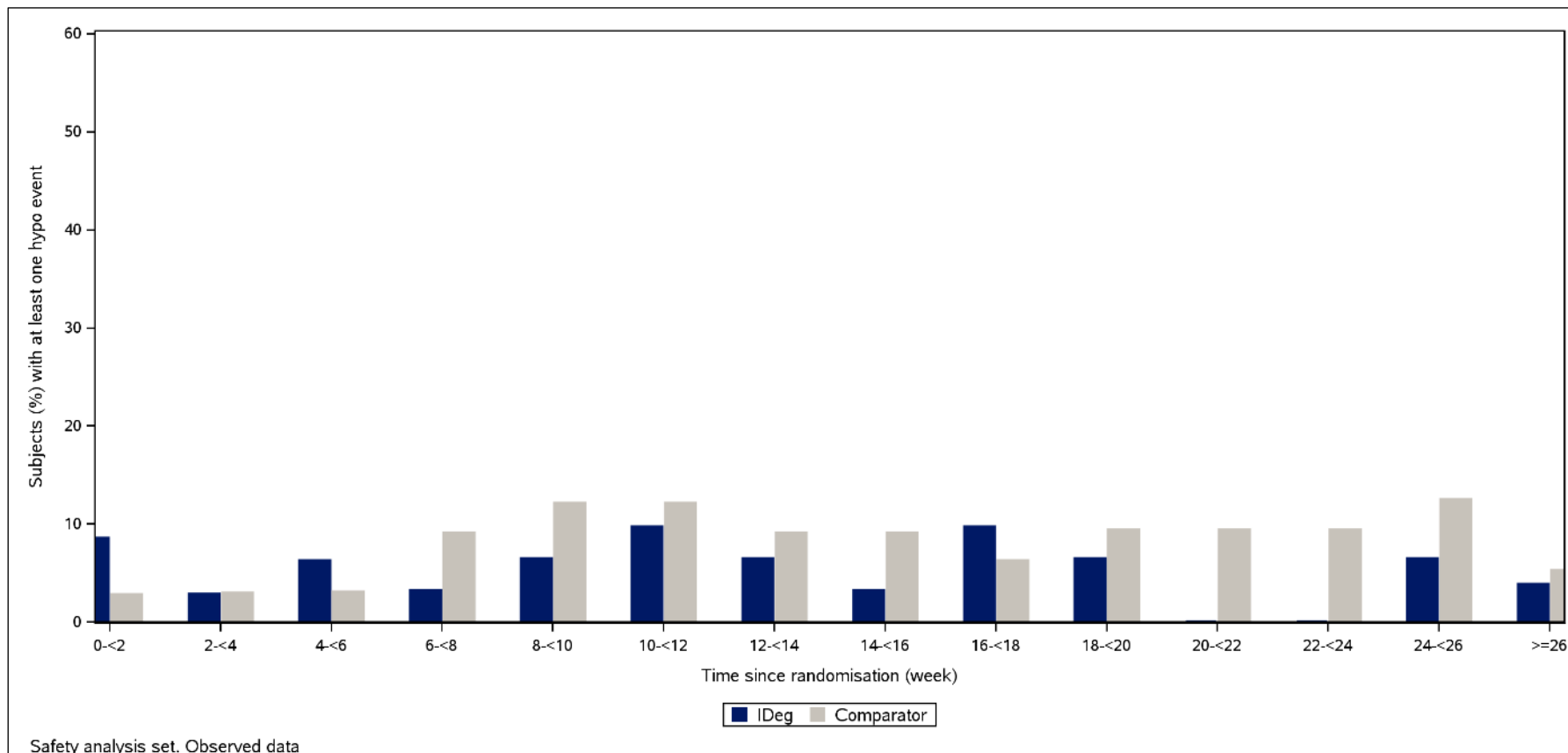


Abbildung 73: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Tabelle 4-196: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-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
97	38 (39,2)	96	47 (49,0)	0,80 [0,58;1,10]	0,67 [0,38;1,19]	-0,10 [-0,24;0,04]	0,1932 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

#: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

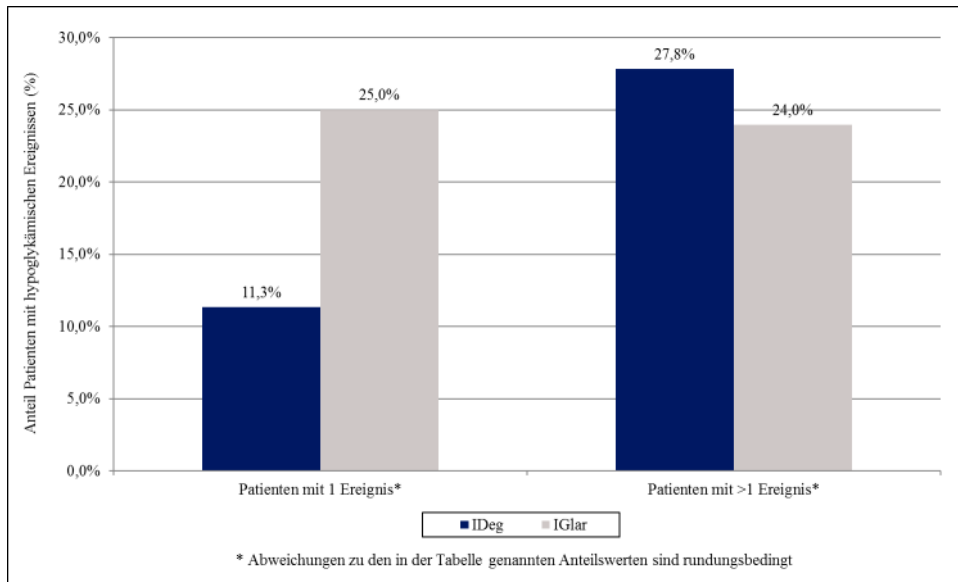


Abbildung 74: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

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

Tabelle 4-197: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668
(Insulin-vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
97	148	46,05	96	135	44,28	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-198: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 0- < 2	97	13	6,2	95	6	4,2
Woche 2- < 4	96	16	6,3	92	4	3,3
Woche 4- < 6	91	15	7,7	88	9	8,0
Woche 6- < 8	88	4	4,5	85	13	11,8
Woche 8- < 10	88	8	9,1	84	15	13,1
Woche 10- < 12	87	11	10,3	84	7	8,3
Woche 12- < 14	87	6	5,7	84	10	9,5
Woche 14- < 16	87	8	8,0	84	13	9,5
Woche 16- < 18	87	19	13,8	83	7	7,2
Woche 18- < 20	87	9	9,2	83	11	10,8
Woche 20- < 22	87	9	9,2	83	8	7,2
Woche 22- < 24	87	11	8,0	83	10	12,0
Woche 24- < 26	87	12	9,2	83	11	12,0
Woche ≥ 26	65	7	9,2	64	11	12,5

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten 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

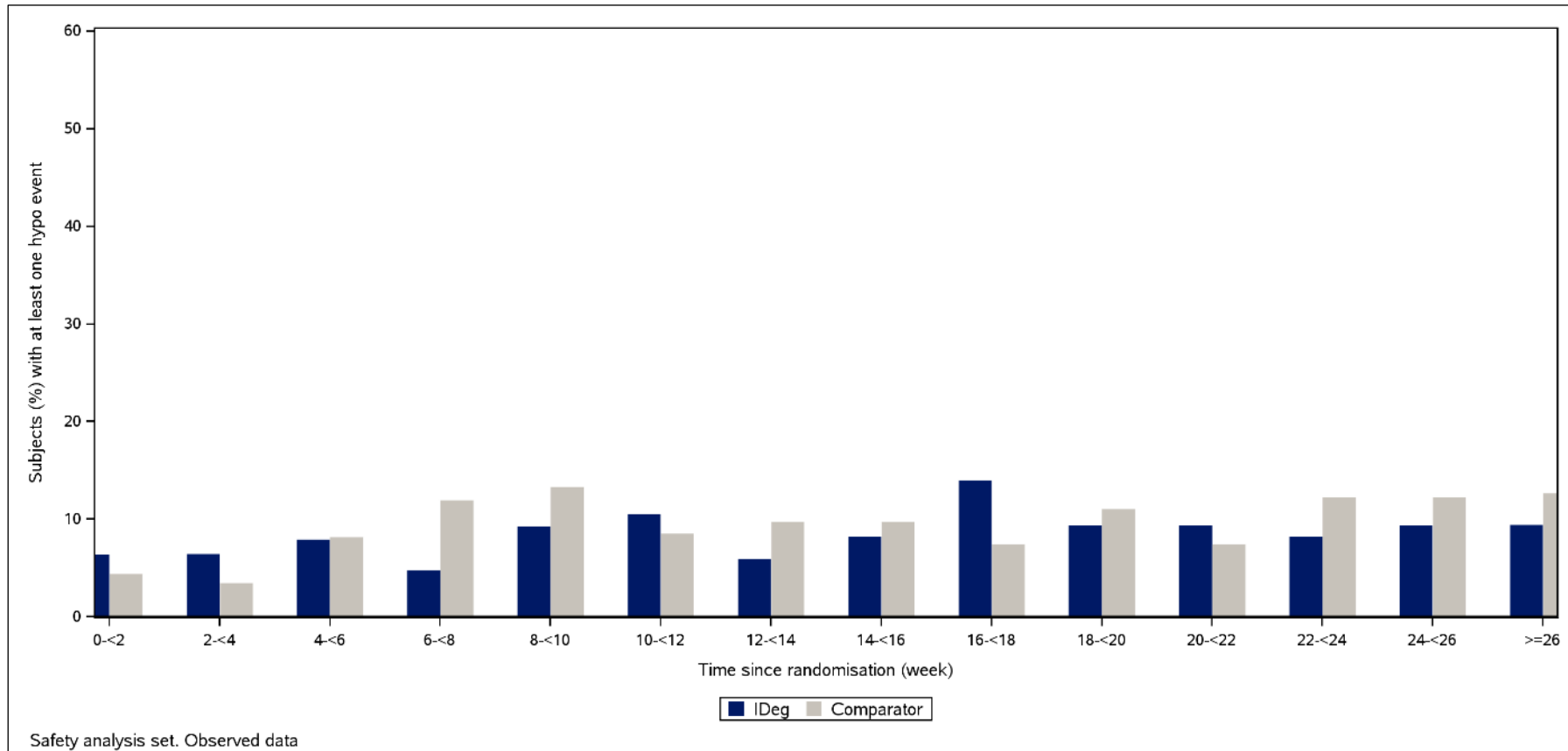


Abbildung 75: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-199: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	96 (34,4)	278	115 (41,5)	0,83 [0,67;1,03]	0,74 [0,52;1,04]	-0,07 [-0,15;0,01]	0,0968 [#]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ⚡: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

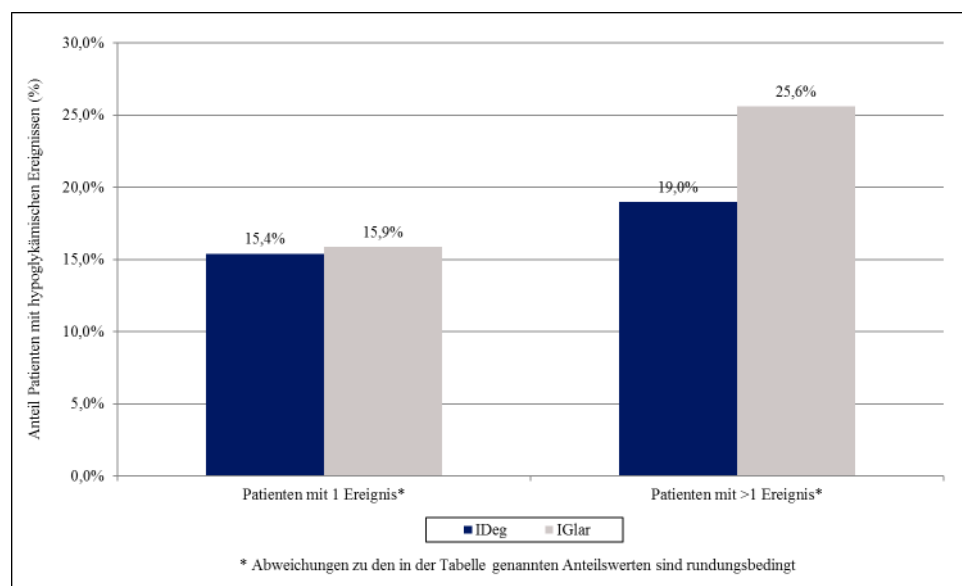


Abbildung 76: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-200: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
281	350	160,70	278	419	161,19	0,81 [0,56;1,17]	0,2557
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-201: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	279	29	5,4	277	30	6,5
Woche 2- < 4	275	39	9,1	275	26	5,1
Woche 4- < 6	272	36	8,8	275	25	7,3
Woche 6- < 8	270	21	4,8	273	24	6,2
Woche 8- < 10	266	15	4,1	267	29	7,1
Woche 10- < 12	265	25	7,2	265	34	8,7
Woche 12- < 14	265	22	5,3	265	26	8,7
Woche 14- < 16	262	27	6,1	262	29	7,6
Woche 16- < 18	260	26	6,5	260	33	10,0
Woche 18- < 20	259	13	4,2	258	22	7,4
Woche 20- < 22	258	12	4,7	256	21	7,4
Woche 22- < 24	258	20	5,8	256	23	7,0
Woche 24- < 26	256	16	3,5	256	16	6,3
Woche 26- < 28	252	13	2,4	255	24	7,1
Woche 28- < 30	250	18	4,0	252	23	7,5
Woche 30- < 32	249	15	4,0	251	26	7,6
Woche ≥ 32	183	3	1,1	181	8	3,9

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

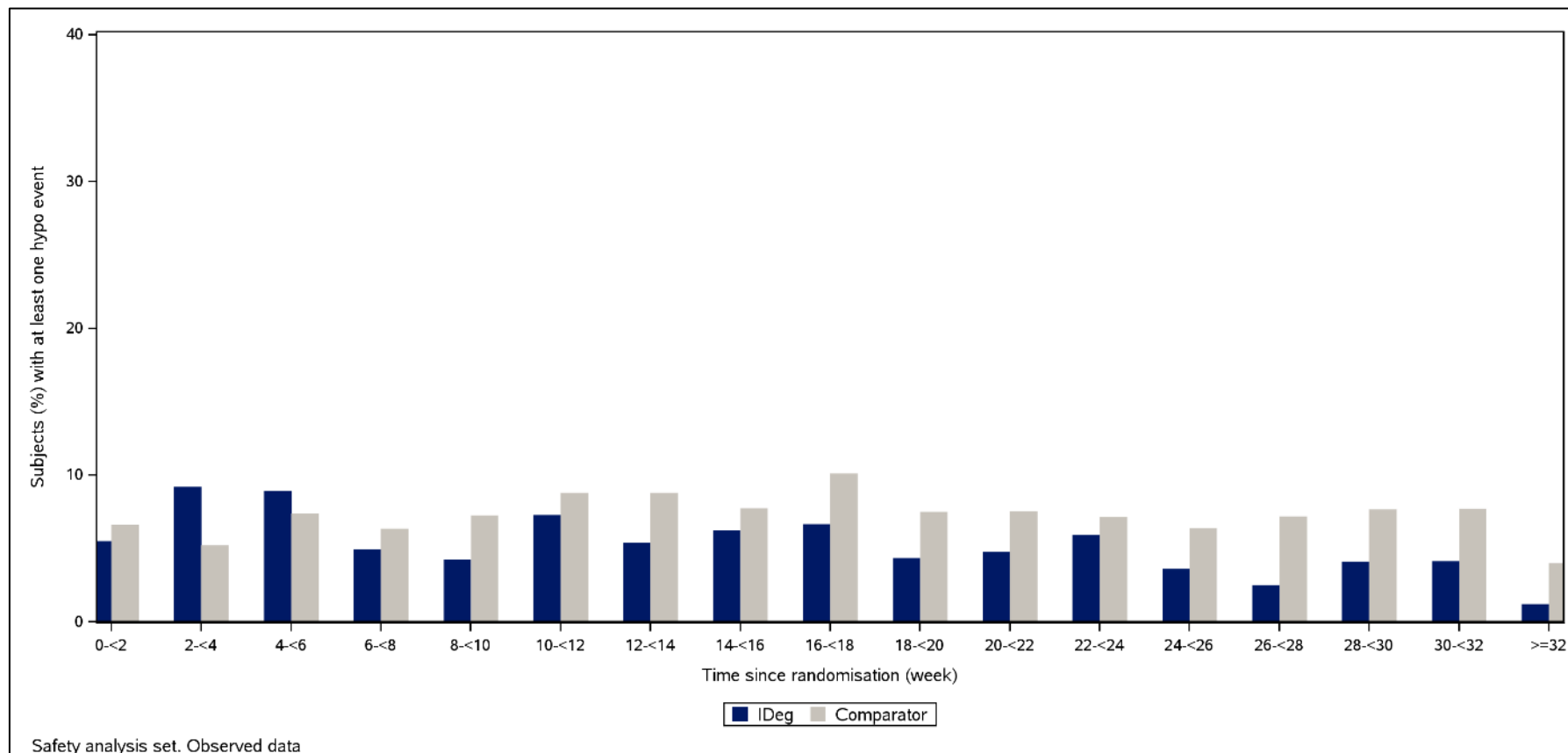


Abbildung 77: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-202: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	128 (36,0)	360	145 (40,6)	0,89 [0,73;1,07]	0,82 [0,61;1,11]	-0,05 [-0,12;0,02]	0,2179 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

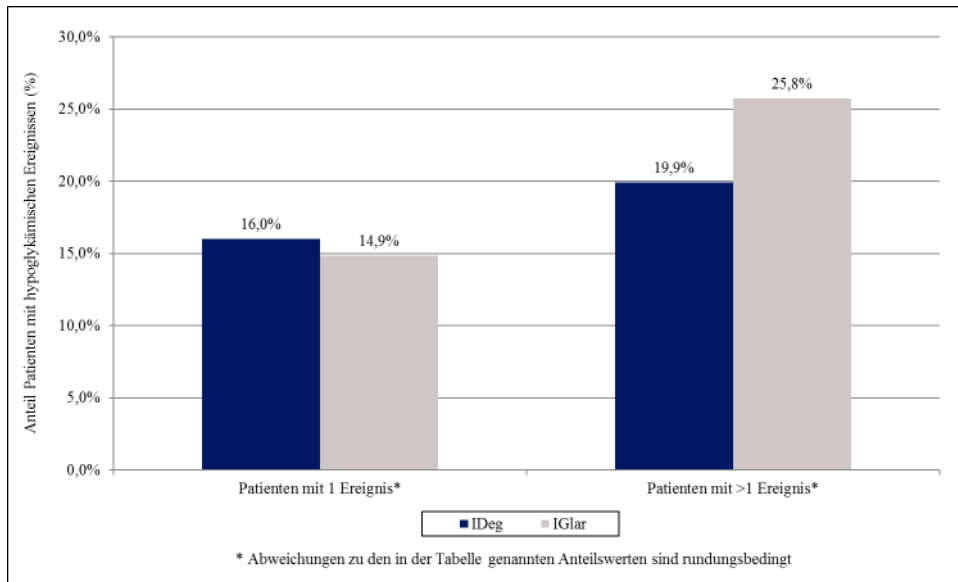


Abbildung 78: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-203: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
360	470	201,19	360	542	203,77	0,87 [0,63;1,20]	0,3916

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-204: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	356	36	5,1	357	41	6,4
Woche 2- < 4	349	45	8,6	351	38	6,3
Woche 4- < 6	341	39	7,9	348	31	7,5
Woche 6- < 8	337	27	5,3	344	31	6,1
Woche 8- < 10	333	24	4,8	337	41	8,3
Woche 10- < 12	331	35	7,6	335	40	8,4
Woche 12- < 14	330	34	7,0	335	36	8,4
Woche 14- < 16	327	39	6,7	330	36	7,3
Woche 16- < 18	325	35	7,1	327	41	9,8
Woche 18- < 20	323	23	4,6	325	28	6,8
Woche 20- < 22	322	21	5,3	323	22	6,2
Woche 22- < 24	322	22	5,3	323	27	6,8
Woche 24- < 26	320	23	4,4	323	23	6,5
Woche 26- < 28	316	21	3,8	322	30	7,1
Woche 28- < 30	314	25	4,8	319	34	8,2
Woche 30- < 32	312	18	4,2	318	34	7,9
Woche ≥ 32	230	3	0,9	228	9	3,5

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

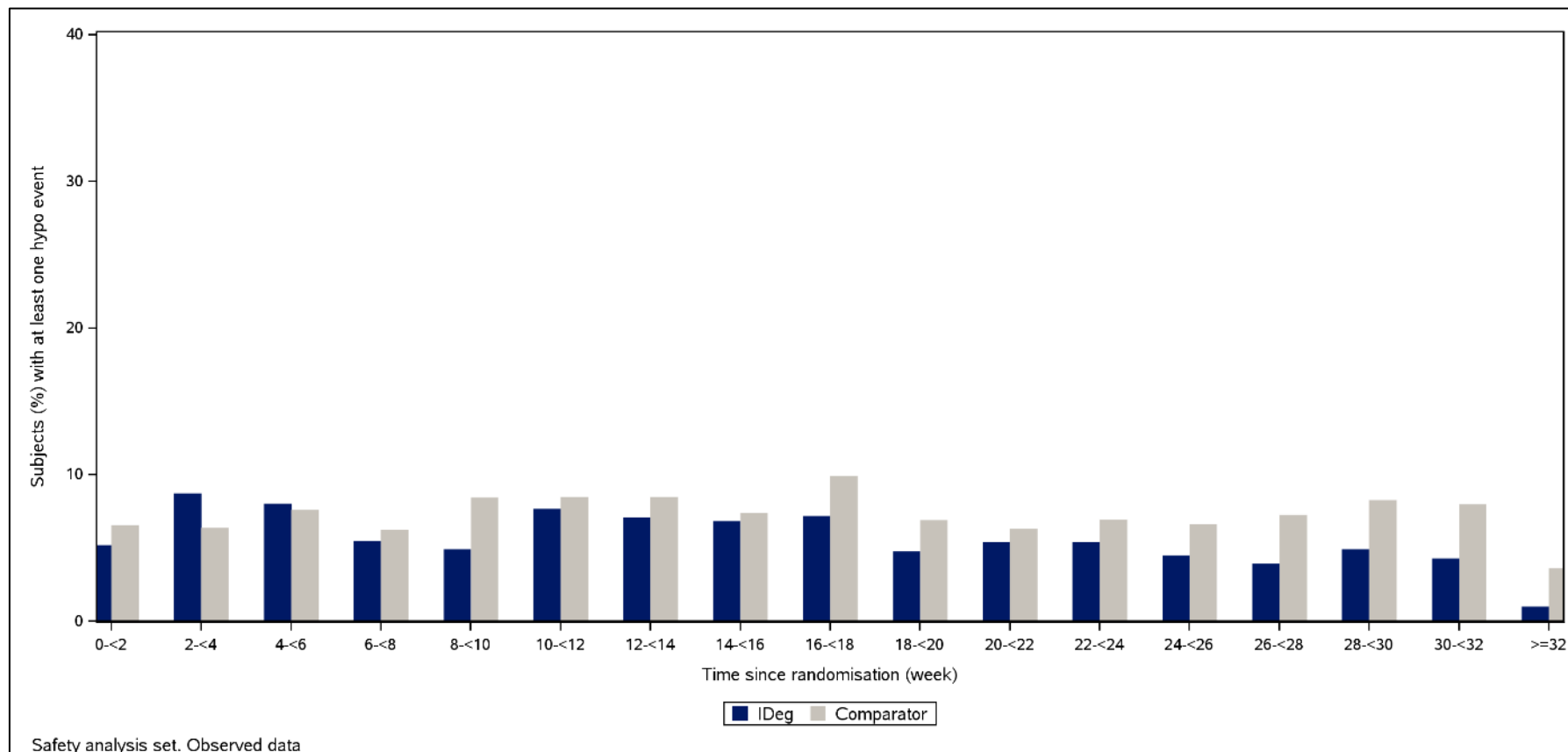


Abbildung 79: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-205: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998
(Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlär	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlär	
559	294 (62,3)	35 (7,4)	81 (17,2)	62 (13,1)	< 0,0001
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

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

Tabelle 4-206: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	101 (20,1)	491	151 (30,8)	0,57 [0,45;0,72]	< 0,0001

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

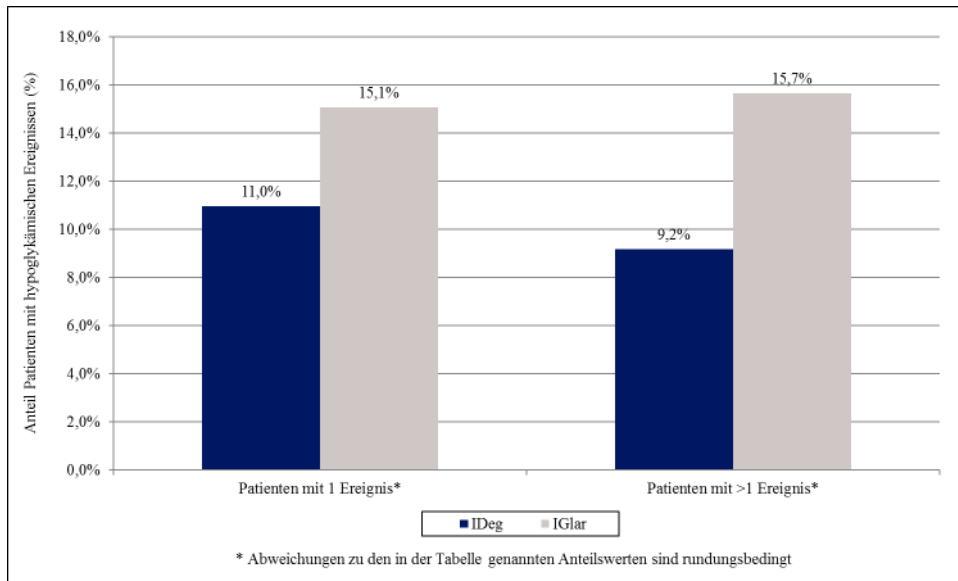


Abbildung 80: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-207: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998
 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
559	253	150,90	559	383	147,84	0,66 [0,56;0,77]	< 0,0001
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-208: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 14- < 16	505	1	0,2	494	3	0,6
Woche 16- < 18	501	39	5,6	492	57	8,9
Woche 18- < 20	499	25	4,6	486	45	8,2
Woche 20- < 22	497	21	4,0	484	35	6,0
Woche 22- < 24	496	27	4,2	483	40	6,6
Woche 24- < 26	493	39	4,9	483	44	7,0
Woche 26- < 28	488	27	3,7	481	48	7,3
Woche 28- < 30	485	39	4,7	476	45	7,1
Woche 30- < 32	481	28	4,0	474	52	7,2
Woche ≥ 32	338	7	1,8	339	14	3,2

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. 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

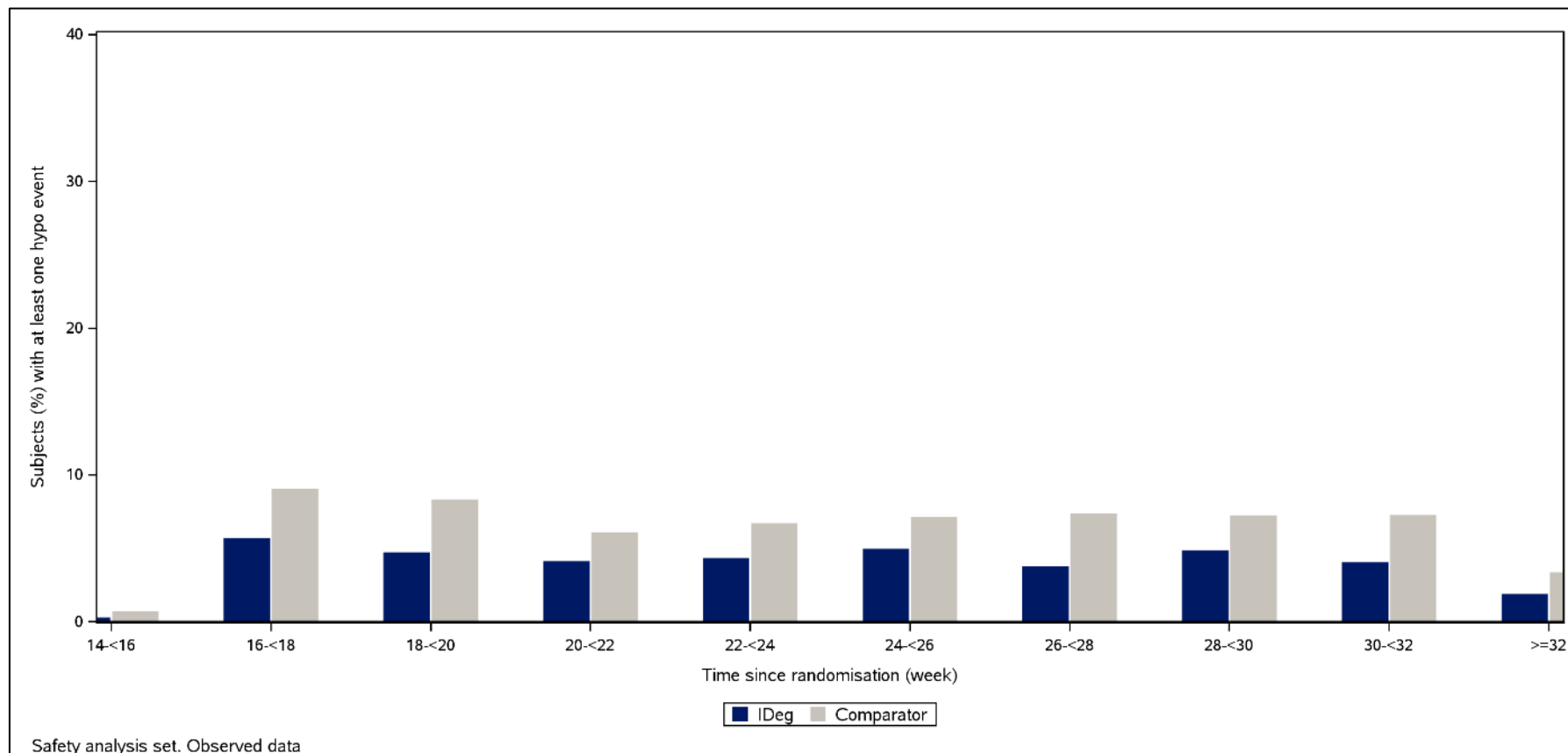


Abbildung 81: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-209: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	365 (61,1)	53 (8,9)	101 (16,9)	78 (13,1)	0,0001

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-210: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	137 (21,7)	618	188 (30,4)	0,64 [0,52;0,79]	< 0,0001

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

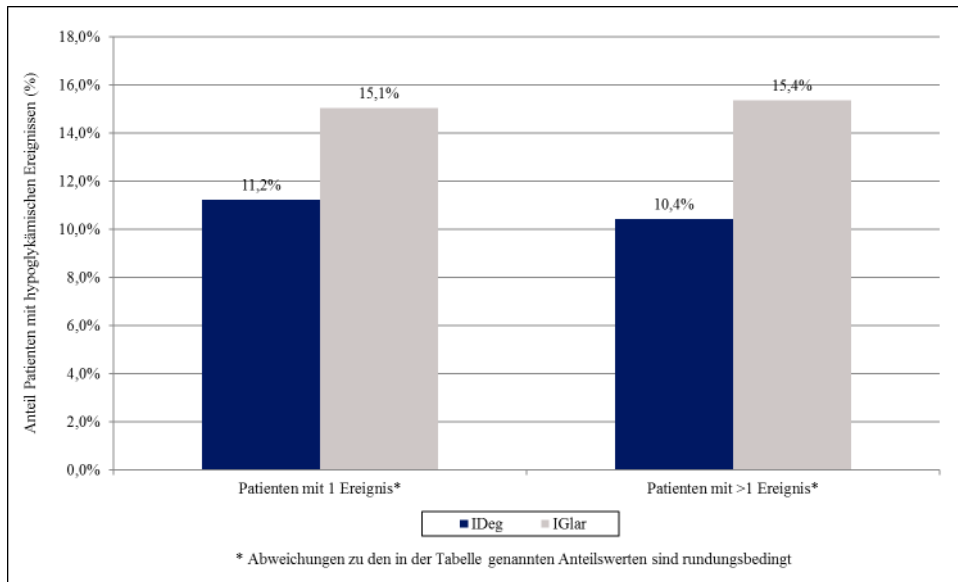


Abbildung 82: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-211: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
720	343	190,20	720	479	186,91	0,70 [0,61;0,81]	< 0,0001
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-212: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt	IDeg			IGlar		
	W	E	%	W	E	%
Woche 14- < 16	635	1	0,2	622	3	0,5
Woche 16- < 18	631	46	5,2	619	66	8,4
Woche 18- < 20	627	40	4,9	613	55	7,5
Woche 20- < 22	625	36	5,0	611	42	5,6
Woche 22- < 24	624	35	4,6	610	47	6,4
Woche 24- < 26	621	52	5,5	610	60	7,4
Woche 26- < 28	615	40	4,4	607	59	7,4
Woche 28- < 30	612	50	5,2	602	65	7,6
Woche 30- < 32	605	34	4,0	599	66	7,3
Woche ≥ 32	429	7	1,4	420	16	3,1

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. 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

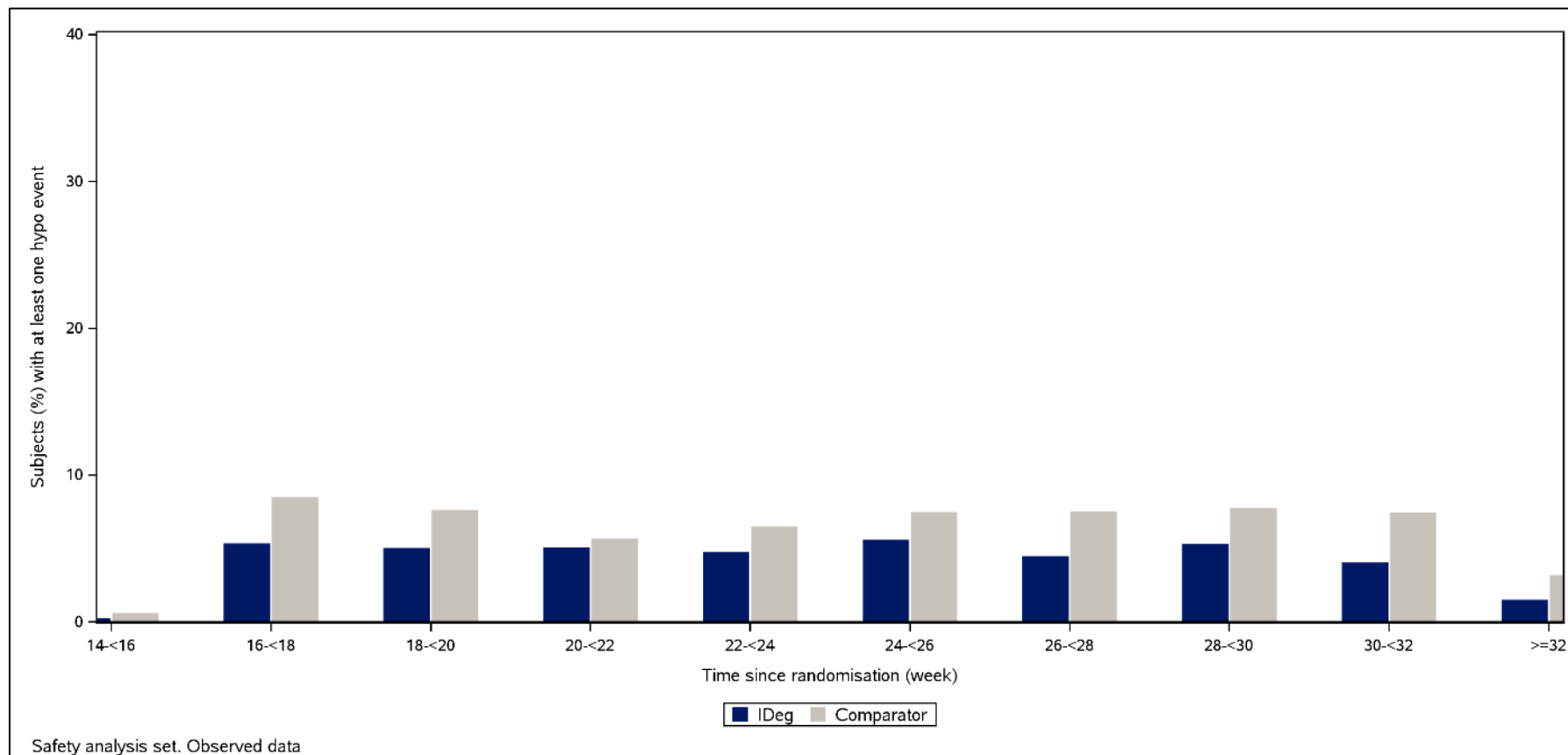


Abbildung 83: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

NN1250-3582

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (RR: 0,99 [0,91;1,07]; $p = 0,7996$). Dabei hatten 74,7 % der Patienten unter Insulin degludec und 75,8 % 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 gesamt“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,77 [0,63;0,95]; $p = 0,0126$). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (5.806 Ereignisse bei 678,23 PYE) im Vergleich zu Insulin glargin (2.521 Ereignisse bei 232,09 PYE).

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 (adjustierte MWD: 0,01 [-0,11;0,12]; 0,9062) zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ 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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (RR: 1,01 [0,93;1,09]; $p = 0,8597$). Dabei hatten 78,1 % der Patienten unter Insulin degludec und 77,4 % 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 gesamt“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,80 [0,66;0,99]; $p = 0,0352$). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (7.770 Ereignisse bei 955,65 PYE) im Vergleich zu Insulin glargin (3.322 Ereignisse bei 325,72 PYE).

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 nicht klinisch relevant unterschiedlichen Reduktion des HbA_{1c}-Wertes (adjustierte MWD: 0,13 [0,00;0,25]; p = 0,0483; Hedges' g: 0,11 [-0,06;0,27]) zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ 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.

NN1250-3668

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (RR: 0,63 [0,30;1,34]; p = 0,2997). Dabei hatten 22,9 % der Patienten unter Insulin degludec und 36,1 % 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: 0,58 [0,11;3,12]; p = 0,5292).

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.

NN1250-3998

Titration- und Erhaltungsphase Periode 1

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (RR: 0,83 [0,67;1,03]; p = 0,0968). Dabei hatten 34,4 % der Patienten unter Insulin degludec und 41,5 % 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: 0,81 [0,56;1,17]; p = 0,2557).

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“

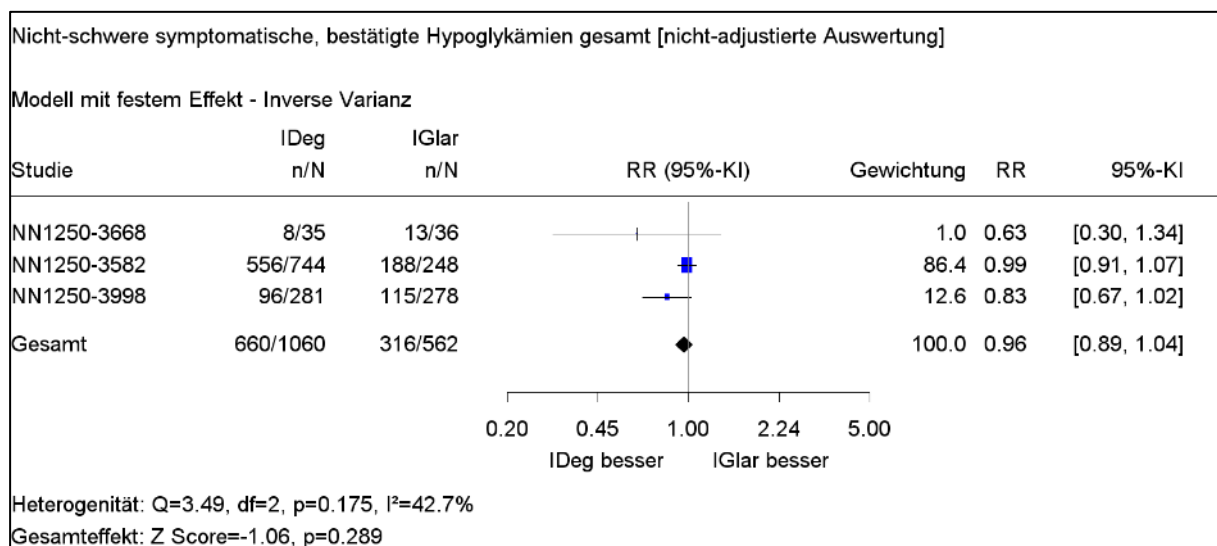


Abbildung 84: Meta-Analyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ (nicht-adjustierte Auswertung)

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 = 0,175) 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: 0,96 [0,89;1,04]; $p = 0,289$).

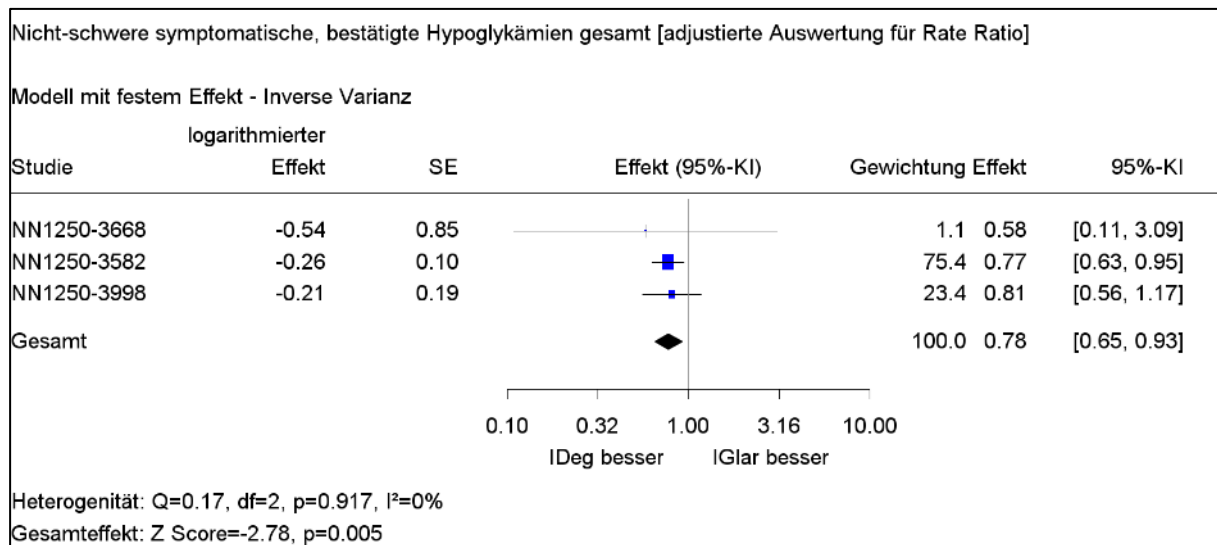


Abbildung 85: Meta-Analyse zum Endpunkt "Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)"

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten in der Meta-Analyse bei homogener Datenlage (p -Wert der Q -Statistik = 0,917) unter Insulin degludec statistisch signifikant weniger „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,78 [0,65;0,93]; $p = 0,005$). Die Ereignisrate für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ konnte unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin um 22 % 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: 0,05 [-0,04;0,13]; $p = 0,257$) 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 4-213: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • 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 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis 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. <p>Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.</p>
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere Hypoglykämien gemäß ADA-Definition, definiert als Hypoglykämie, bei der der Patient Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon bzw. andere Hilfsmaßnahmen benötigt. Plasmaglucosewerte waren aufgrund der im Vordergrund stehenden dringlichen Behandlungsnotwendigkeit nicht immer verfügbar. Nichtsdestotrotz wird die Wiederherstellung neurologischer Funktionen im Anschluss an wiedererlangte normale Plasmaglucosewerte als ausreichender Nachweis dafür angesehen, dass das Ereignis aufgrund eines niedrigen Plasmaglucosewertes auftrat. ○ Diese Hypoglykämien wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee adjudiziert ○ Zur Validität dieses Endpunkts siehe Abschnitt 4.2.5.2.2. • Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) <ul style="list-style-type: none"> ○ Zur Erfüllung der bekannten spezifischen Anforderungen des G-BA an schwere Hypoglykämien, wurde folgende Operationalisierung für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien analysiert: Ausgehend von allen aufgetretenen schweren Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) (siehe oben) mussten die Ereignisse zudem mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurden (bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (SUE)“)<i> oder</i> ▪ Hypoglykämien, die durch die Gabe von intravenöser Glucose oder Glukagon behandelt wurden (bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“)<i> oder</i>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoglykämien, die mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (veränderter Geisteszustand mit situativer, zielgerichteter Handlungsunfähigkeit; Krampfanfall; Bewusstlosigkeit oder Koma) assoziiert waren (bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“). • <u>Sensitivitätsanalyse</u>: Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) (Details siehe Abschnitt 4.2.5.4) • Treatment emergent: Hypoglykämisches Ereignis mit Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum (Beginn der randomisierten Behandlung bis Ende der randomisierten Behandlung) und nicht später als der letzte Tag der randomisierten Behandlung (= keine Follow-up Periode aufgrund des Cross-overs). • Die Komponenten der kombinierten Endpunkte sind in Anhang 4-G dargestellt^a.
a: Nur für die Analyse der Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1, da diese als primär für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Analyse betrachtet wird.	

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 4-214: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse von einem unabhängigen, externen und verblindeten 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 „Schwere Hypoglykämien“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3582

Tabelle 4-215: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	19 (2,6)	248	3 (1,2)	2,11 [0,63;7,07]	2,14 [0,63;7,29]	0,01 [-0,00;0,03]	0,3185 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

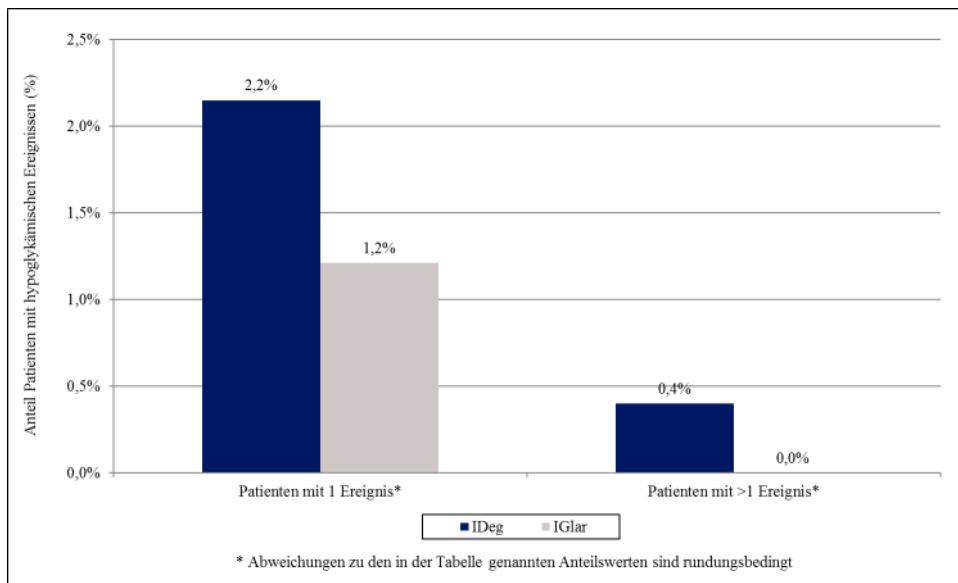


Abbildung 86: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Tabelle 4-216: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
744	22	678,23	248	3	232,09	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-217: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE)	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 0- < 2	753	1	0,1	251	0	0,0
Woche 2- < 4	748	1	0,1	249	0	0,0
Woche 4- < 6	741	0	0,0	248	0	0,0
Woche 6- < 8	733	7	1,0	247	0	0,0
Woche 8- < 10	727	1	0,1	246	0	0,0
Woche 10- < 12	722	0	0,0	243	0	0,0
Woche 12- < 14	710	1	0,1	239	0	0,0
Woche 14- < 16	696	0	0,0	237	0	0,0
Woche 16- < 18	688	0	0,0	235	0	0,0
Woche 18- < 20	684	0	0,0	234	0	0,0
Woche 20- < 22	676	0	0,0	231	0	0,0
Woche 22- < 24	673	2	0,3	230	0	0,0

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

Schwere Hypoglykämien (SUE)	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 24- < 26	664	1	0,2	229	0	0,0
Woche 26- < 28	656	1	0,2	227	1	0,4
Woche 28- < 30	652	1	0,2	226	0	0,0
Woche 30- < 32	650	1	0,2	224	1	0,4
Woche 32- < 34	648	1	0,2	223	0	0,0
Woche 34- < 36	645	2	0,3	222	0	0,0
Woche 36- < 38	642	0	0,0	222	0	0,0
Woche 38- < 40	637	0	0,0	220	0	0,0
Woche 40- < 42	635	0	0,0	218	1	0,5
Woche 42- < 44	632	0	0,0	218	0	0,0
Woche 44- < 46	631	0	0,0	215	0	0,0
Woche 46- < 48	628	0	0,0	213	0	0,0
Woche 48- < 50	627	1	0,2	212	0	0,0
Woche 50- < 52	621	1	0,2	212	0	0,0
Woche \geq 52	491	0	0,0	162	0	0,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. 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

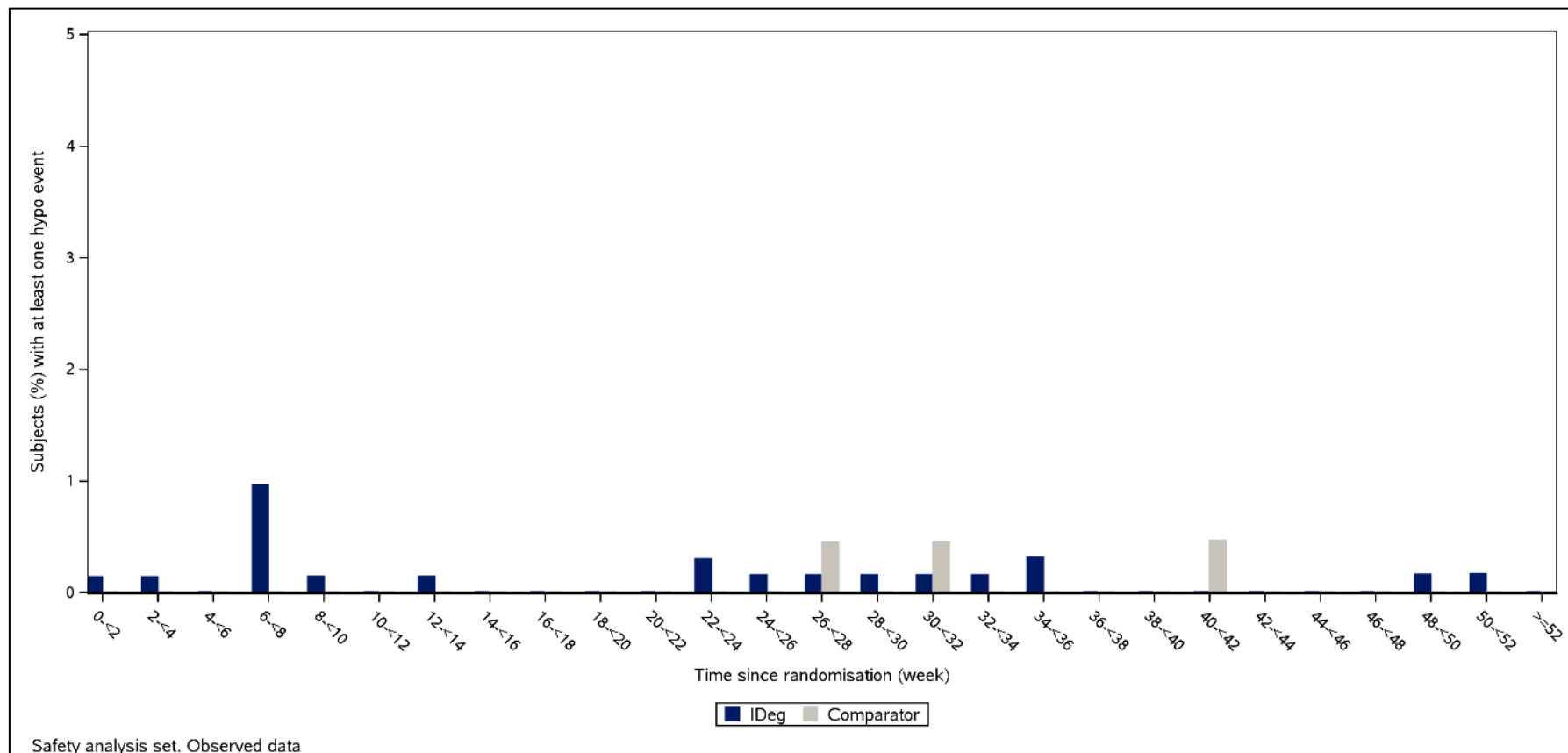


Abbildung 87: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

NN1250-3667

Tabelle 4-218: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	20 (2,7)	248	3 (1,2)	2,22 [0,67;7,41]	2,26 [0,66;7,66]	0,01 [-0,00;0,03]	0,2278 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

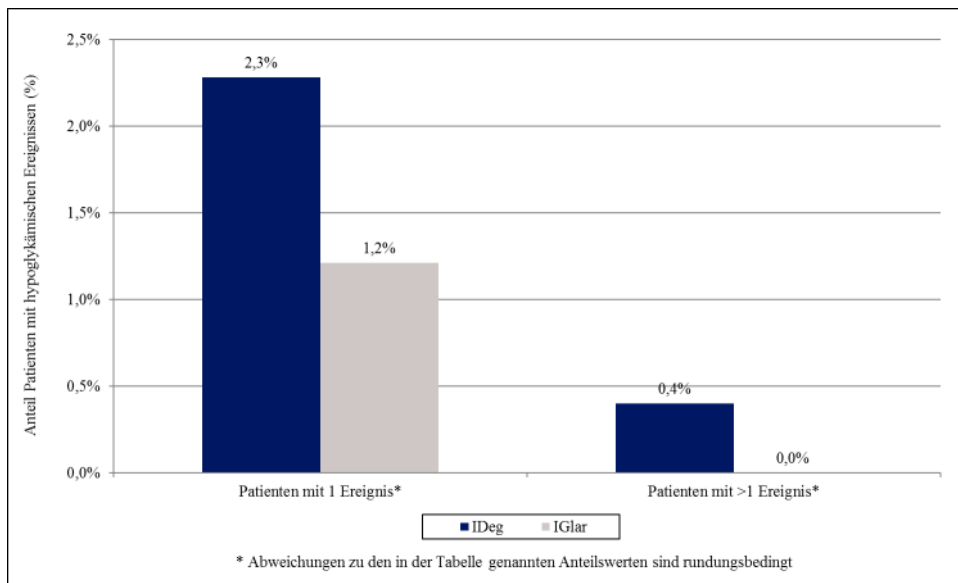


Abbildung 88: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Tabelle 4-219: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
744	25	955,65	248	3	325,72	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-220: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE)	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 0- < 2	753	1	0,1	251	0	0,0
Woche 2- < 4	748	1	0,1	249	0	0,0
Woche 4- < 6	741	0	0,0	248	0	0,0
Woche 6- < 8	733	6	0,8	247	0	0,0
Woche 8- < 10	727	1	0,1	246	0	0,0
Woche 10- < 12	722	0	0,0	243	0	0,0
Woche 12- < 14	710	1	0,1	239	0	0,0
Woche 14- < 16	696	0	0,0	237	0	0,0
Woche 16- < 18	688	0	0,0	235	0	0,0
Woche 18- < 20	684	0	0,0	234	0	0,0
Woche 20- < 22	676	0	0,0	231	0	0,0
Woche 22- < 24	673	2	0,3	230	0	0,0
Woche 24- < 26	664	1	0,2	229	0	0,0

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

Schwere Hypoglykämien (SUE)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 26- < 28	656	1	0,2	227	1	0,4
Woche 28- < 30	652	1	0,2	226	0	0,0
Woche 30- < 32	650	1	0,2	224	1	0,4
Woche 32- < 34	648	1	0,2	223	0	0,0
Woche 34- < 36	645	2	0,3	222	0	0,0
Woche 36- < 38	642	0	0,0	222	0	0,0
Woche 38- < 40	637	0	0,0	220	0	0,0
Woche 40- < 42	635	0	0,0	218	1	0,5
Woche 42- < 44	632	0	0,0	218	0	0,0
Woche 44- < 46	631	0	0,0	215	0	0,0
Woche 46- < 48	628	0	0,0	213	0	0,0
Woche 48- < 50	627	1	0,2	212	0	0,0
Woche 50- < 52	621	1	0,2	212	0	0,0
Woche 52- < 54	608	1	0,2	210	0	0,0
Woche 54- < 56	570	0	0,0	192	0	0,0
Woche 56- < 58	567	0	0,0	190	0	0,0
Woche 58- < 60	563	0	0,0	190	0	0,0
Woche 60- < 62	561	0	0,0	189	0	0,0
Woche 62- < 64	560	1	0,2	187	0	0,0
Woche 64- < 66	557	0	0,0	186	0	0,0
Woche 66- < 68	556	0	0,0	186	0	0,0
Woche 68- < 70	551	1	0,2	186	0	0,0
Woche 70- < 72	549	0	0,0	185	0	0,0

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

Schwere Hypoglykämien (SUE)	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 72- < 74	547	0	0,0	185	0	0,0
Woche 74- < 76	545	1	0,2	184	0	0,0
Woche 76- < 78	542	0	0,0	184	0	0,0
Woche ≥ 78	432	0	0,0	146	0	0,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. 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

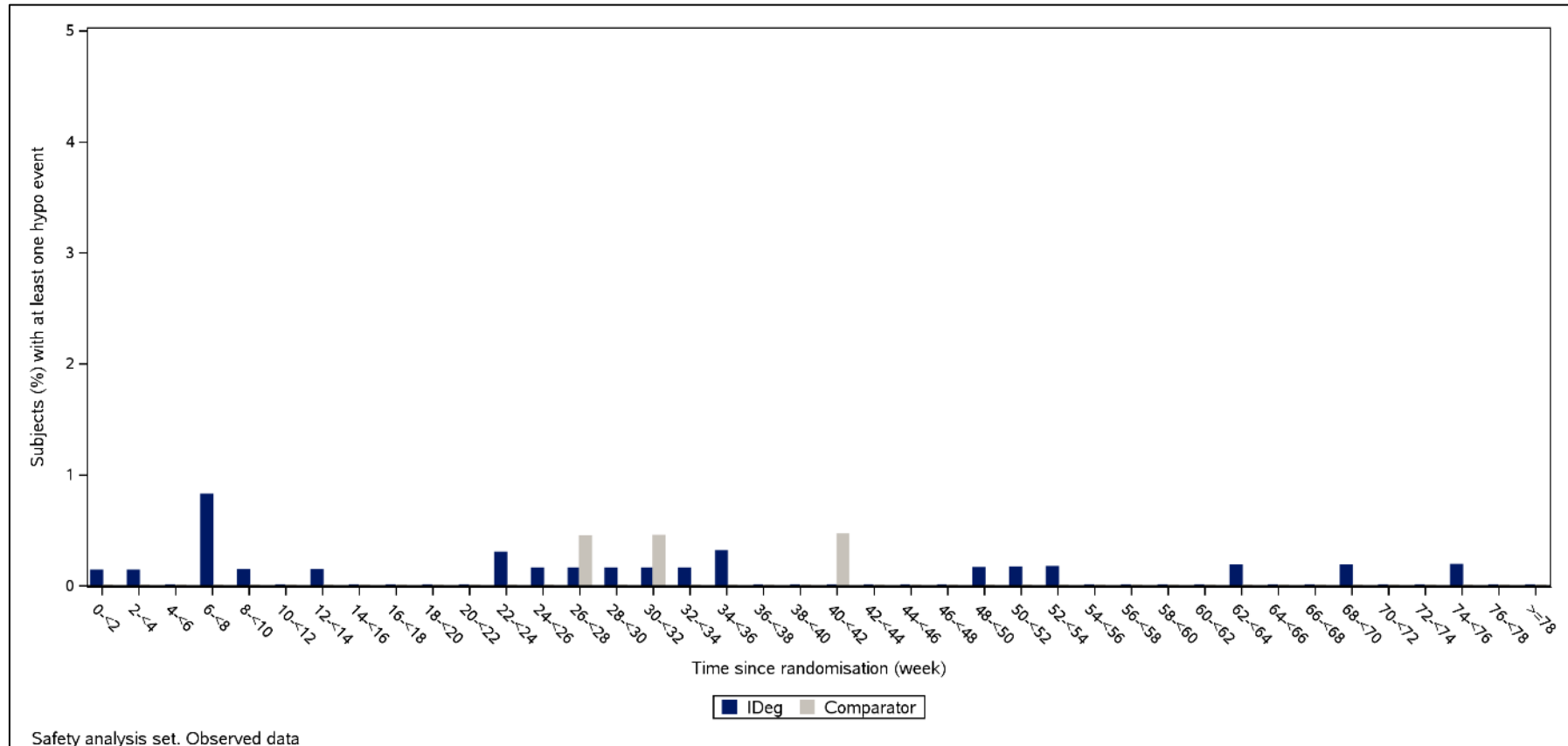


Abbildung 89: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

NN1250-3668

Tabelle 4-221: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-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
35	0 (0,0)	36	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-222: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
35	0	16,39	36	0	17,04	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-223: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-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
97	0 (0,0)	96	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-224: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
97	0	46,05	96	0	44,28	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)

Tabelle 4-225: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	3 (1,1)	278	16 (5,8)	0,19 [0,05;0,63]	0,18 [0,05;0,62]	-0,05 [-0,08;-0,02]	0,0021#

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ⌘: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

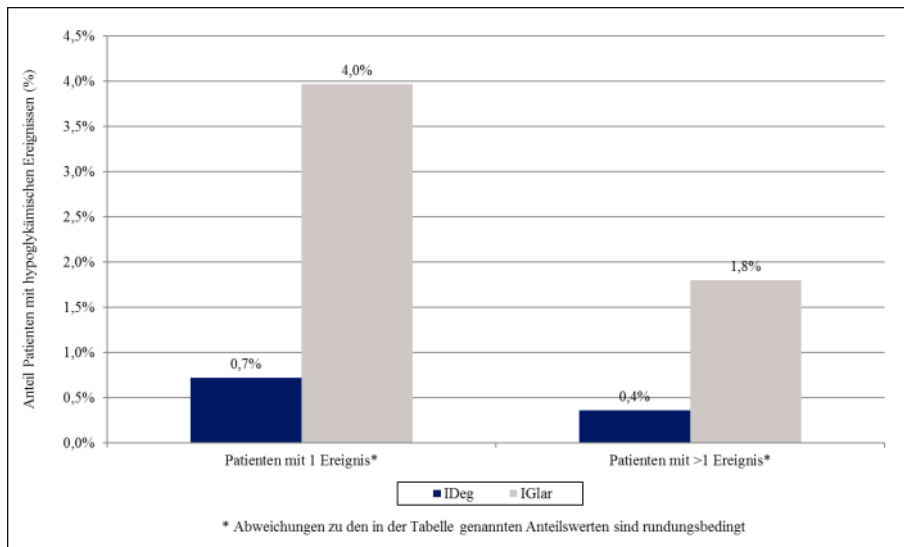


Abbildung 90: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-226: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
281	4	160,70	278	23	161,19	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-227: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	279	1	0,4	277	1	0,4
Woche 2- < 4	275	0	0,0	275	0	0,0
Woche 4- < 6	272	0	0,0	275	3	0,7
Woche 6- < 8	270	0	0,0	273	1	0,4
Woche 8- < 10	266	0	0,0	267	1	0,4
Woche 10- < 12	265	1	0,4	265	2	0,8
Woche 12- < 14	265	0	0,0	265	1	0,4
Woche 14- < 16	262	0	0,0	262	3	1,1
Woche 16- < 18	260	1	0,4	260	4	1,5
Woche 18- < 20	259	1	0,4	258	0	0,0
Woche 20- < 22	258	0	0,0	256	0	0,0
Woche 22- < 24	258	0	0,0	256	3	1,2
Woche 24- < 26	256	0	0,0	256	2	0,4
Woche 26- < 28	252	0	0,0	255	1	0,4
Woche 28- < 30	250	0	0,0	252	0	0,0
Woche 30- < 32	249	0	0,0	251	1	0,4
Woche ≥ 32	183	0	0,0	181	0	0,0

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

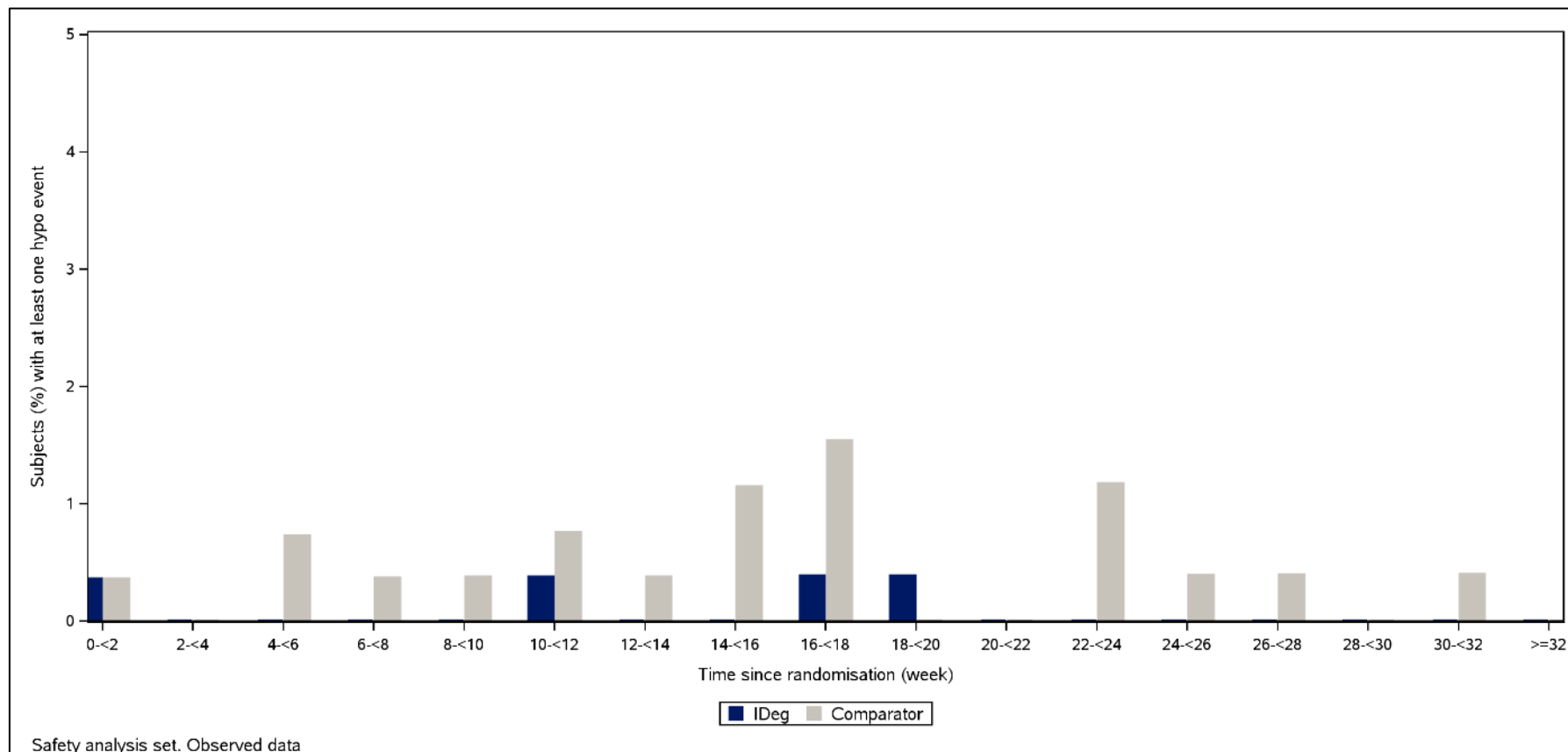


Abbildung 91: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-228: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	4 (1,1)	360	19 (5,3)	0,21 [0,07;0,61]	0,20 [0,07;0,60]	-0,04 [-0,07;-0,02]	0,0022 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; Ꞗ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

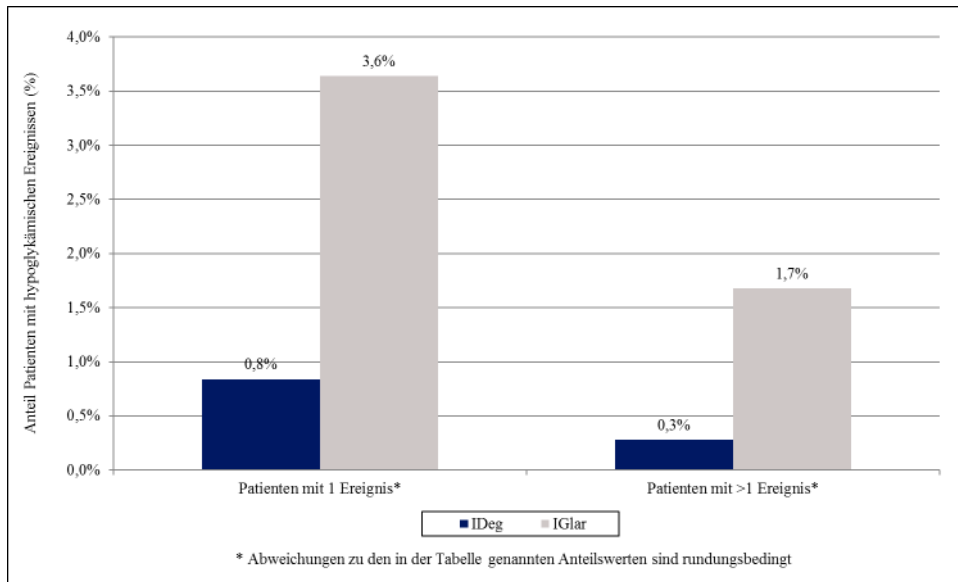


Abbildung 92: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-229: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
360	5	201,19	360	27	203,77	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-230: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	356	1	0,3	357	1	0,3
Woche 2- < 4	349	0	0,0	351	0	0,0
Woche 4- < 6	341	0	0,0	348	3	0,6
Woche 6- < 8	337	0	0,0	344	2	0,6
Woche 8- < 10	333	0	0,0	337	1	0,3
Woche 10- < 12	331	1	0,3	335	2	0,6
Woche 12- < 14	330	0	0,0	335	1	0,3
Woche 14- < 16	327	0	0,0	330	3	0,9
Woche 16- < 18	325	1	0,3	327	4	1,2
Woche 18- < 20	323	1	0,3	325	1	0,3
Woche 20- < 22	322	0	0,0	323	1	0,3
Woche 22- < 24	322	0	0,0	323	3	0,9
Woche 24- < 26	320	0	0,0	323	3	0,6
Woche 26- < 28	316	0	0,0	322	1	0,3
Woche 28- < 30	314	0	0,0	319	0	0,0
Woche 30- < 32	312	0	0,0	318	1	0,3
Woche ≥ 32	230	1	0,4	228	0	0,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

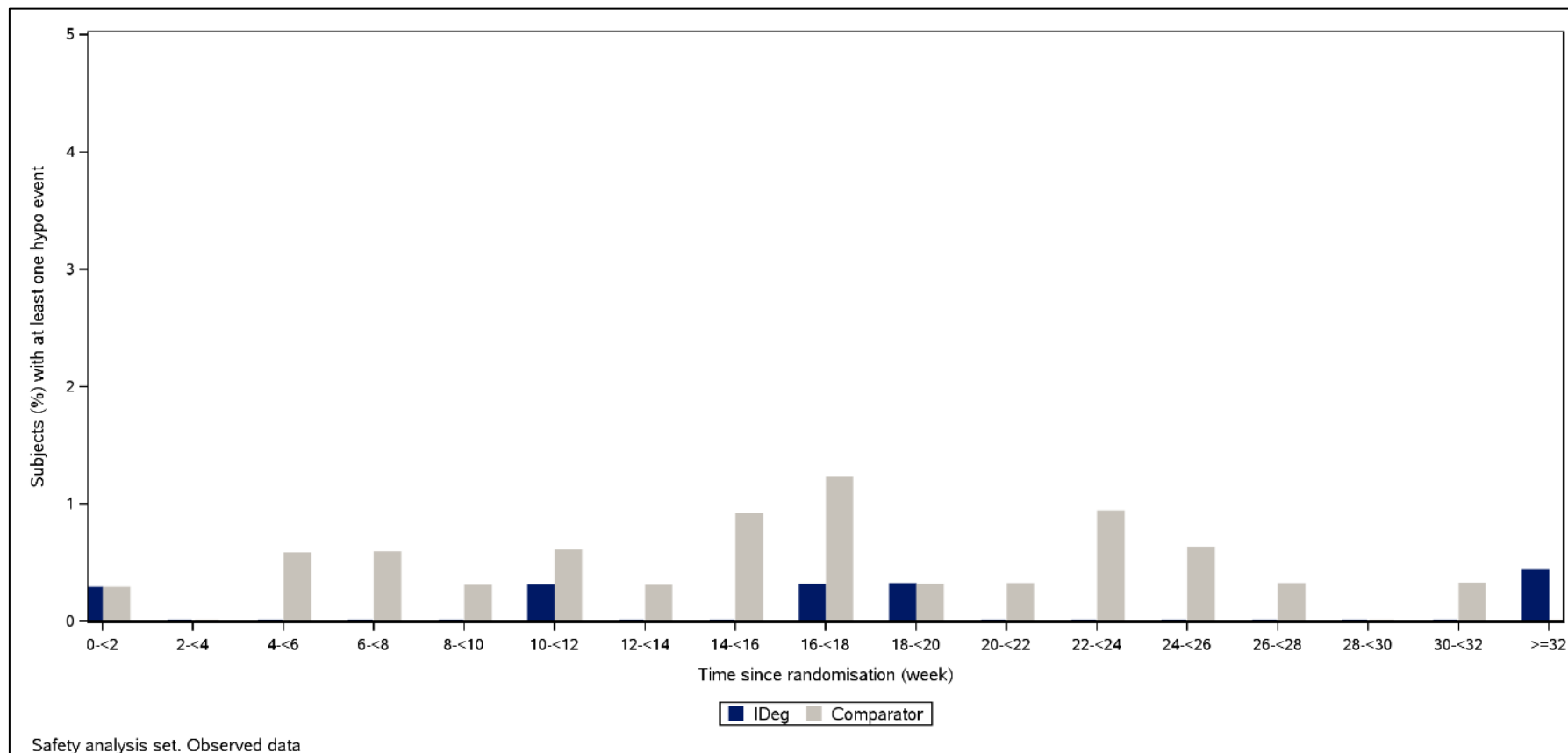


Abbildung 93: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)

Tabelle 4-231: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	2 (0,7)	278	13 (4,7)	0,15 [0,03;0,67]	0,15 [0,03;0,66]	-0,04 [-0,07;-0,01]	0,0036 [#]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ⚡: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

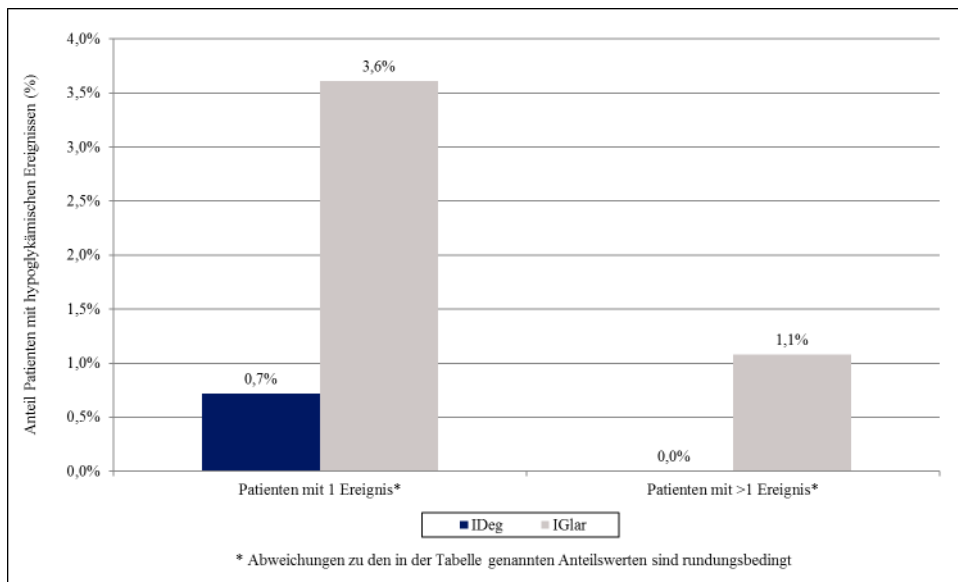


Abbildung 94: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-232: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
281	2	160,70	278	16	161,19	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-233: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 0- < 2	279	0	0,0	277	0	0,0
Woche 2- < 4	275	0	0,0	275	0	0,0
Woche 4- < 6	272	0	0,0	275	3	0,7
Woche 6- < 8	270	0	0,0	273	0	0,0
Woche 8- < 10	266	0	0,0	267	0	0,0
Woche 10- < 12	265	1	0,4	265	1	0,4
Woche 12- < 14	265	0	0,0	265	1	0,4
Woche 14- < 16	262	0	0,0	262	2	0,8

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 16- < 18	260	0	0,0	260	3	1,2
Woche 18- < 20	259	1	0,4	258	0	0,0
Woche 20- < 22	258	0	0,0	256	0	0,0
Woche 22- < 24	258	0	0,0	256	2	0,8
Woche 24- < 26	256	0	0,0	256	2	0,4
Woche 26- < 28	252	0	0,0	255	1	0,4
Woche 28- < 30	250	0	0,0	252	0	0,0
Woche 30- < 32	249	0	0,0	251	1	0,4
Woche \geq 32	183	0	0,0	181	0	0,0

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

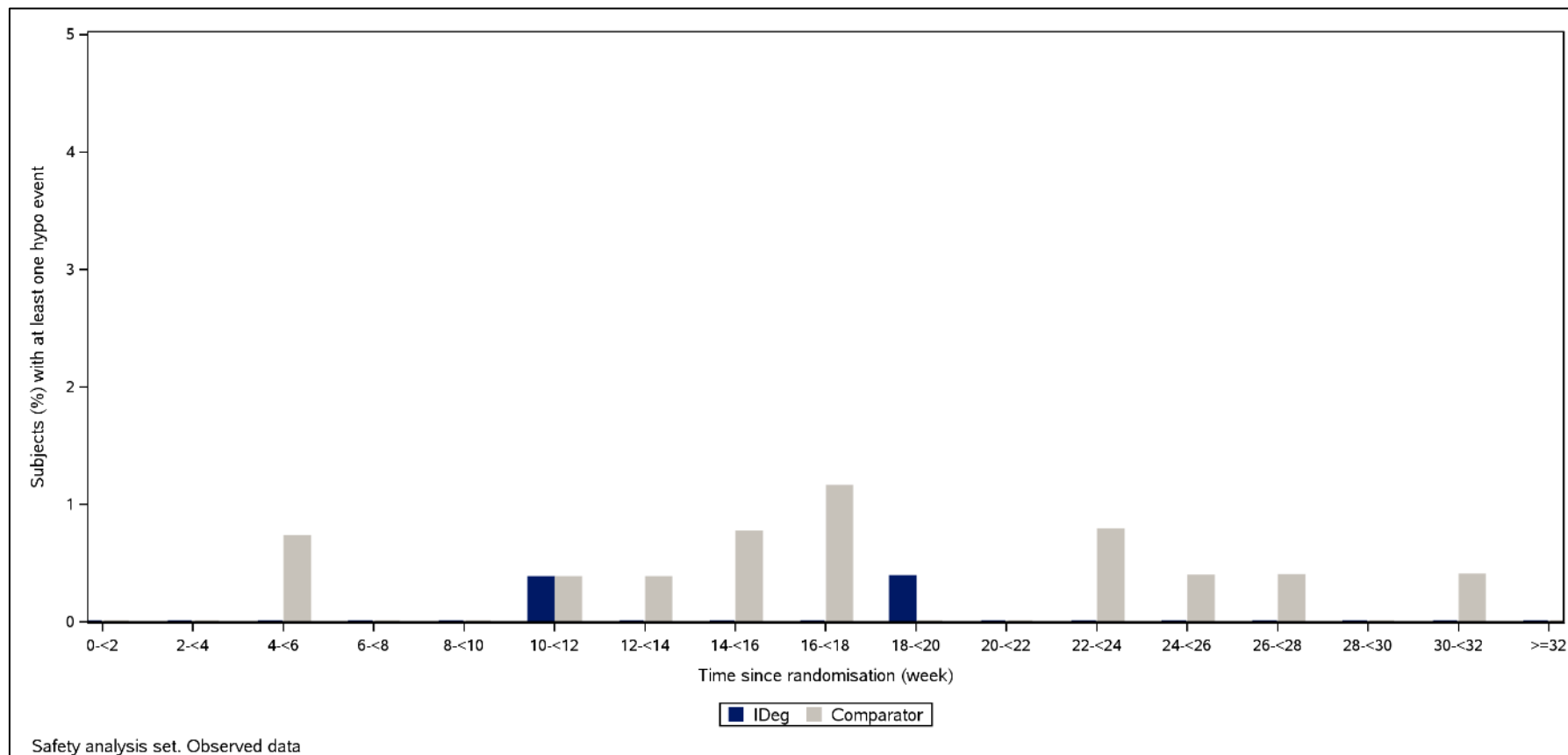


Abbildung 95: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-234: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	3 (0,8)	360	16 (4,5)	0,19 [0,06;0,64]	0,18 [0,05;0,63]	-0,04 [-0,06;-0,01]	0,0039 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

#: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

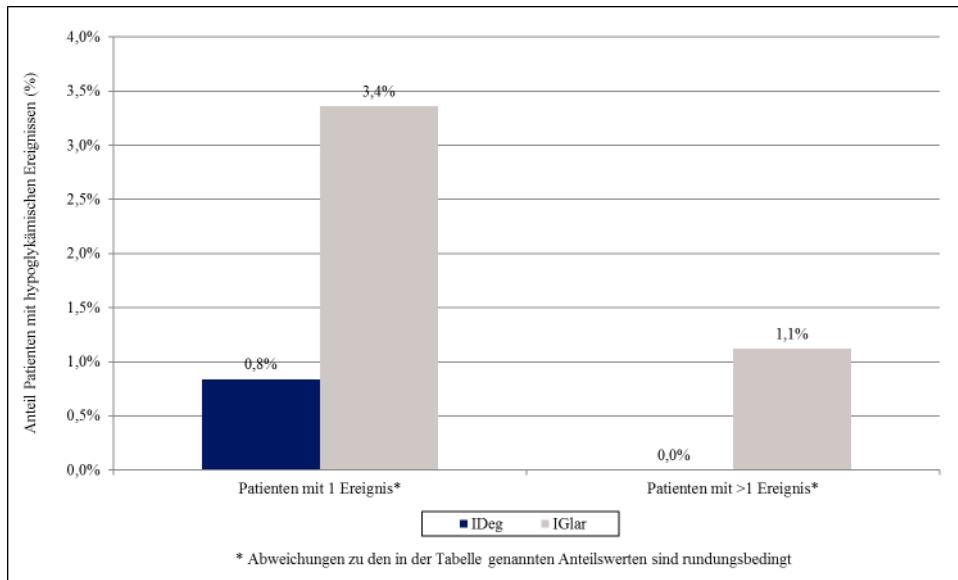


Abbildung 96: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-235: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
360	3	201,19	360	20	203,77	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-236: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	356	0	0,0	357	0	0,0
Woche 2- < 4	349	0	0,0	351	0	0,0
Woche 4- < 6	341	0	0,0	348	3	0,6
Woche 6- < 8	337	0	0,0	344	1	0,3
Woche 8- < 10	333	0	0,0	337	0	0,0
Woche 10- < 12	331	1	0,3	335	1	0,3
Woche 12- < 14	330	0	0,0	335	1	0,3
Woche 14- < 16	327	0	0,0	330	2	0,6
Woche 16- < 18	325	0	0,0	327	3	0,9
Woche 18- < 20	323	1	0,3	325	1	0,3

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	W	N	E	%	N	E
Woche 20- < 22	322	0	0,0	323	1	0,3
Woche 22- < 24	322	0	0,0	323	2	0,6
Woche 24- < 26	320	0	0,0	323	3	0,6
Woche 26- < 28	316	0	0,0	322	1	0,3
Woche 28- < 30	314	0	0,0	319	0	0,0
Woche 30- < 32	312	0	0,0	318	1	0,3
Woche \geq 32	230	1	0,4	228	0	0,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

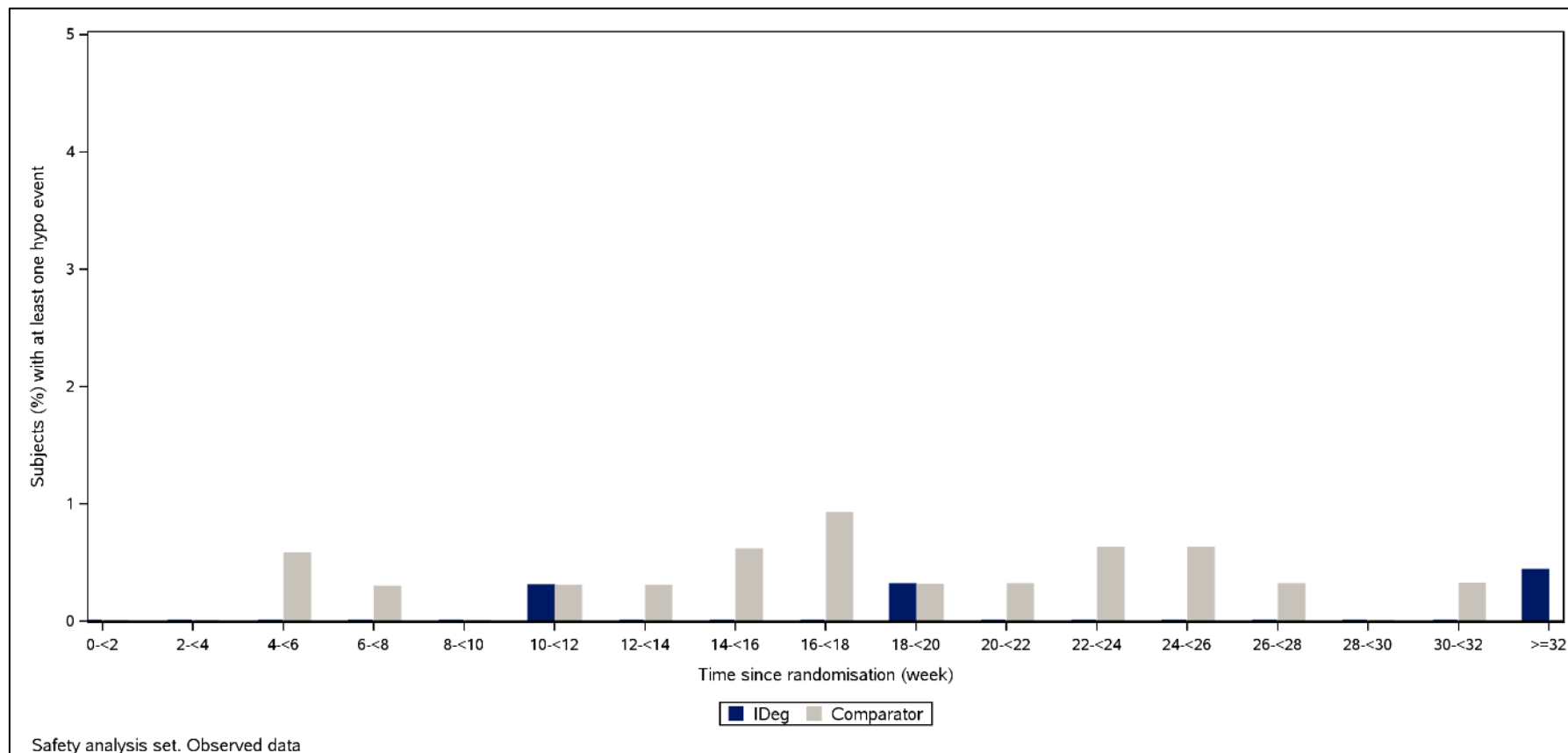


Abbildung 97: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Sensitivitätsanalyse: Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)

Tabelle 4-237: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	2 (0,7)	278	13 (4,7)	0,15 [0,03;0,67]	0,15 [0,03;0,66]	-0,04 [-0,07;-0,01]	0,0036 [#]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ⌘: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

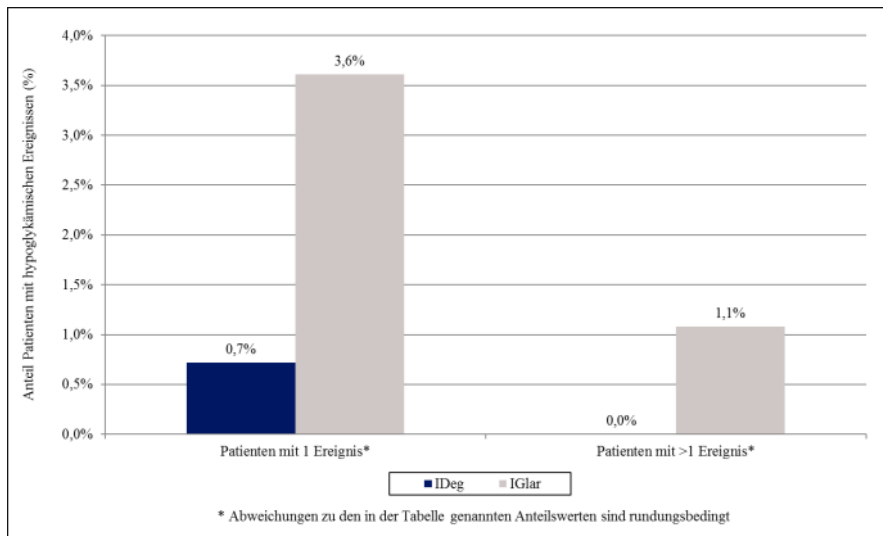


Abbildung 98: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-238: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
281	2	160,70	278	16	161,19	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-239: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 0- < 2	279	0	0,0	277	0	0,0
Woche 2- < 4	275	0	0,0	275	0	0,0
Woche 4- < 6	272	0	0,0	275	3	0,7
Woche 6- < 8	270	0	0,0	273	0	0,0
Woche 8- < 10	266	0	0,0	267	0	0,0
Woche 10- < 12	265	1	0,4	265	1	0,4
Woche 12- < 14	265	0	0,0	265	1	0,4
Woche 14- < 16	262	0	0,0	262	2	0,8

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 16- < 18	260	0	0,0	260	3	1,2
Woche 18- < 20	259	1	0,4	258	0	0,0
Woche 20- < 22	258	0	0,0	256	0	0,0
Woche 22- < 24	258	0	0,0	256	2	0,8
Woche 24- < 26	256	0	0,0	256	2	0,4
Woche 26- < 28	252	0	0,0	255	1	0,4
Woche 28- < 30	250	0	0,0	252	0	0,0
Woche 30- < 32	249	0	0,0	251	1	0,4
Woche \geq 32	183	0	0,0	181	0	0,0

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

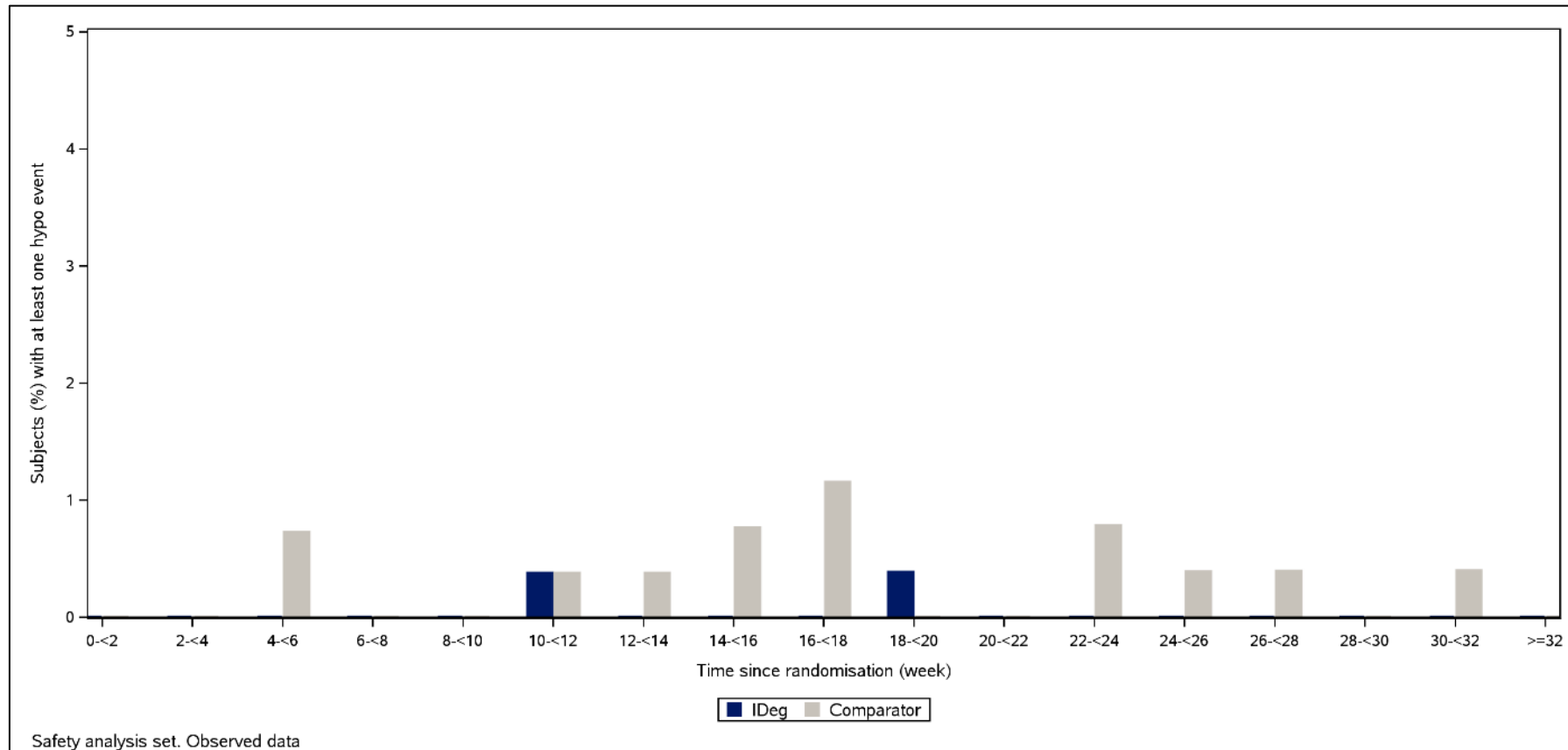


Abbildung 99: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-240: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	3 (0,8)	360	16 (4,5)	0,19 [0,06;0,64]	0,18 [0,05;0,63]	-0,04 [-0,06;-0,01]	0,0039 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

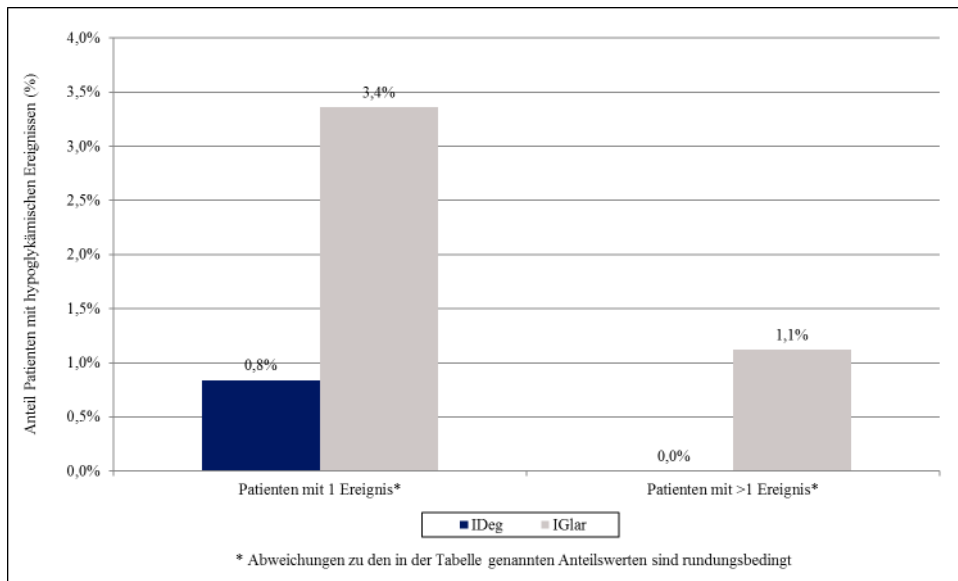


Abbildung 100: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-241: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
360	3	201,19	360	20	203,77	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-242: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	356	0	0,0	357	0	0,0
Woche 2- < 4	349	0	0,0	351	0	0,0
Woche 4- < 6	341	0	0,0	348	3	0,6
Woche 6- < 8	337	0	0,0	344	1	0,3
Woche 8- < 10	333	0	0,0	337	0	0,0
Woche 10- < 12	331	1	0,3	335	1	0,3
Woche 12- < 14	330	0	0,0	335	1	0,3
Woche 14- < 16	327	0	0,0	330	2	0,6

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 16- < 18	325	0	0,0	327	3	0,9
Woche 18- < 20	323	1	0,3	325	1	0,3
Woche 20- < 22	322	0	0,0	323	1	0,3
Woche 22- < 24	322	0	0,0	323	2	0,6
Woche 24- < 26	320	0	0,0	323	3	0,6
Woche 26- < 28	316	0	0,0	322	1	0,3
Woche 28- < 30	314	0	0,0	319	0	0,0
Woche 30- < 32	312	0	0,0	318	1	0,3
Woche \geq 32	230	1	0,4	228	0	0,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

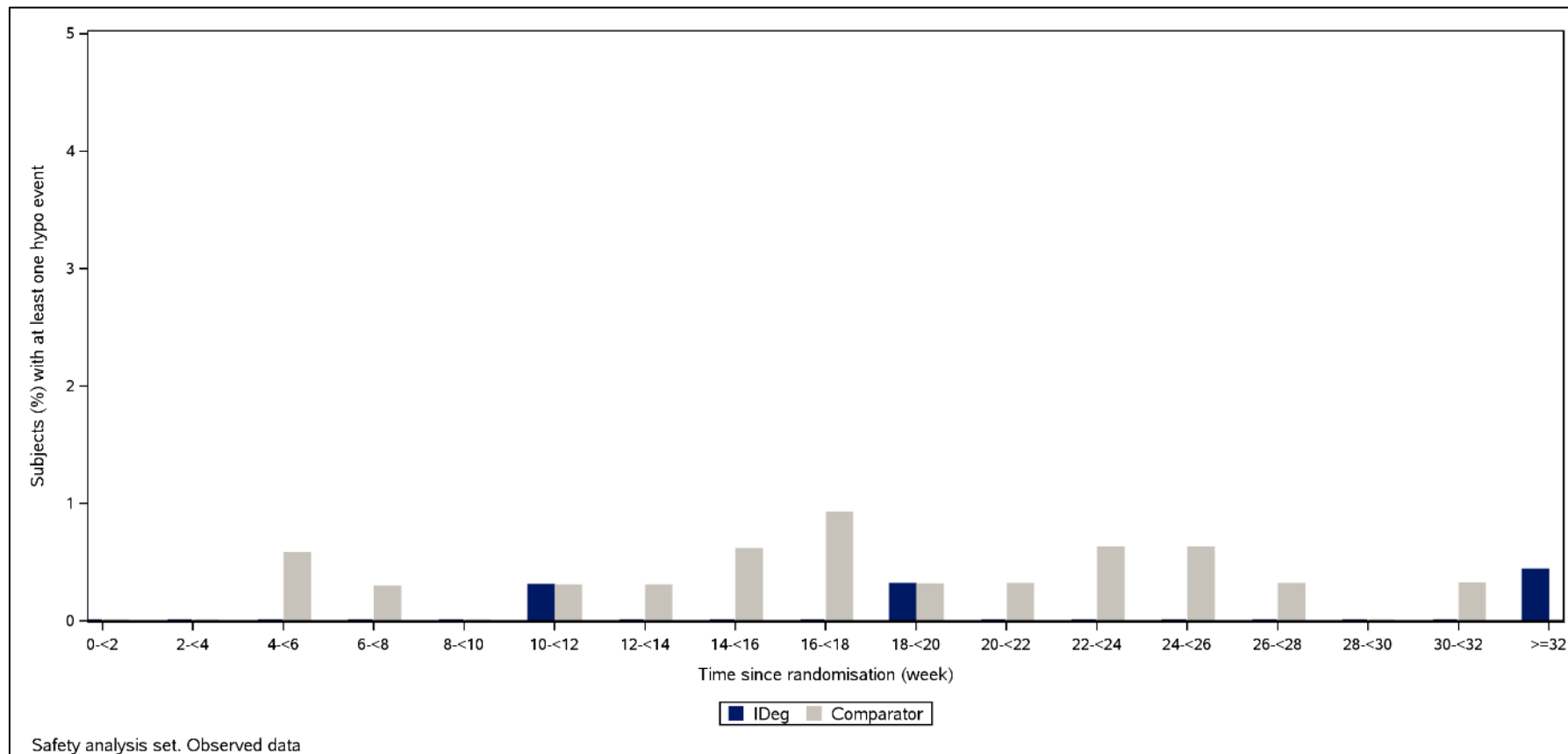


Abbildung 101: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)*Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)*

Tabelle 4-243: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
559	458 (97,0)	4 (0,8)	9 (1,9)	1 (0,2)	0,1655
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

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

Tabelle 4-244: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	5 (1,0)	491	11 (2,2)	0,45 [0,12;1,72]	0,2452

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

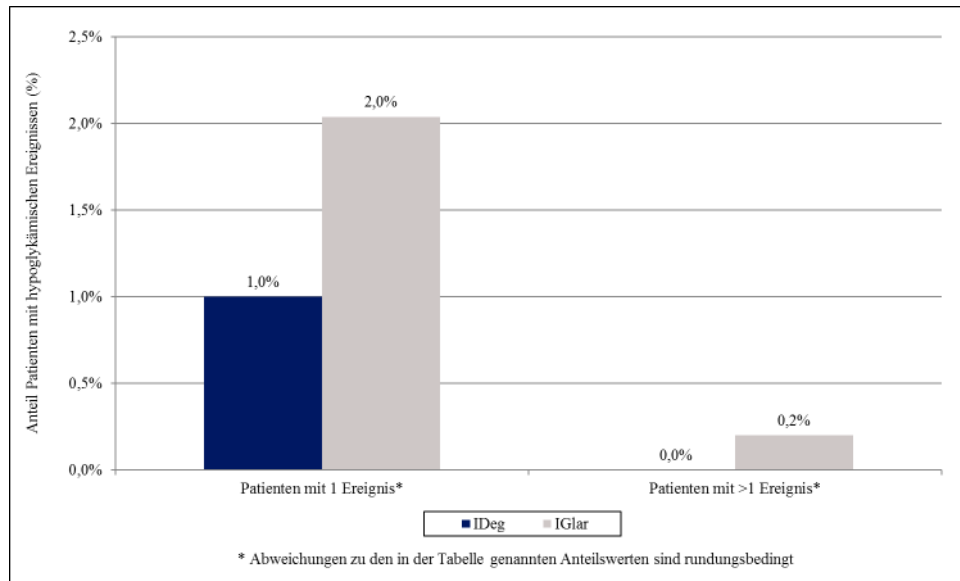


Abbildung 102: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-245: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
559	5	150,90	559	12	147,84	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-246: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 14- < 16	505	0	0,0	494	0	0,0
Woche 16- < 18	501	0	0,0	492	3	0,6
Woche 18- < 20	499	1	0,2	486	0	0,0
Woche 20- < 22	497	1	0,2	484	1	0,2
Woche 22- < 24	496	2	0,4	483	3	0,6
Woche 24- < 26	493	0	0,0	483	2	0,2
Woche 26- < 28	488	1	0,2	481	2	0,4
Woche 28- < 30	485	0	0,0	476	0	0,0
Woche 30- < 32	481	0	0,0	474	1	0,2
Woche ≥ 32	338	0	0,0	339	0	0,0

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. 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

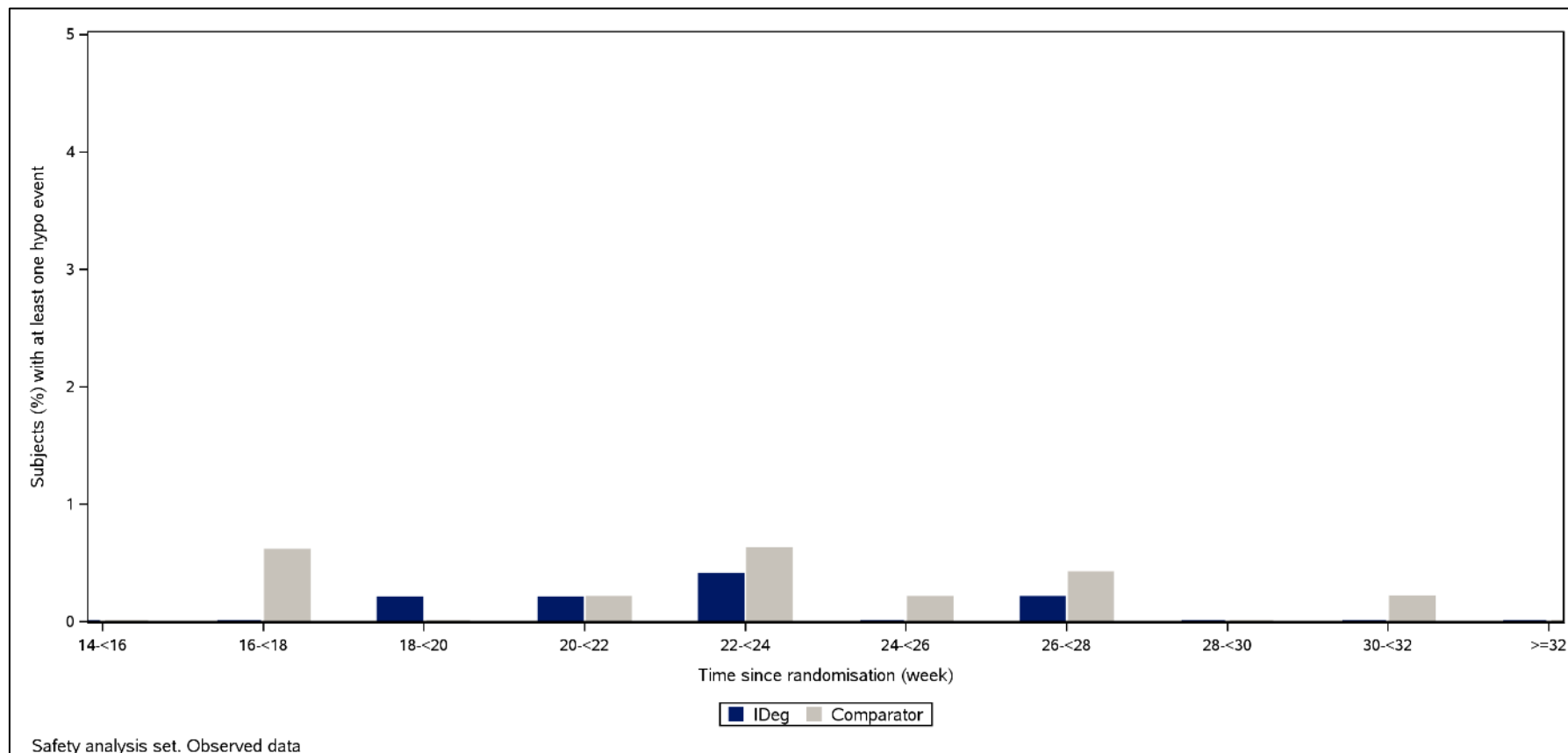


Abbildung 103: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-247: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	576 (96,5)	7 (1,2)	11 (1,8)	3 (0,5)	0,3458
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

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

Tabelle 4-248: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	10 (1,6)	618	15 (2,4)	0,64 [0,29;1,45]	0,2897

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

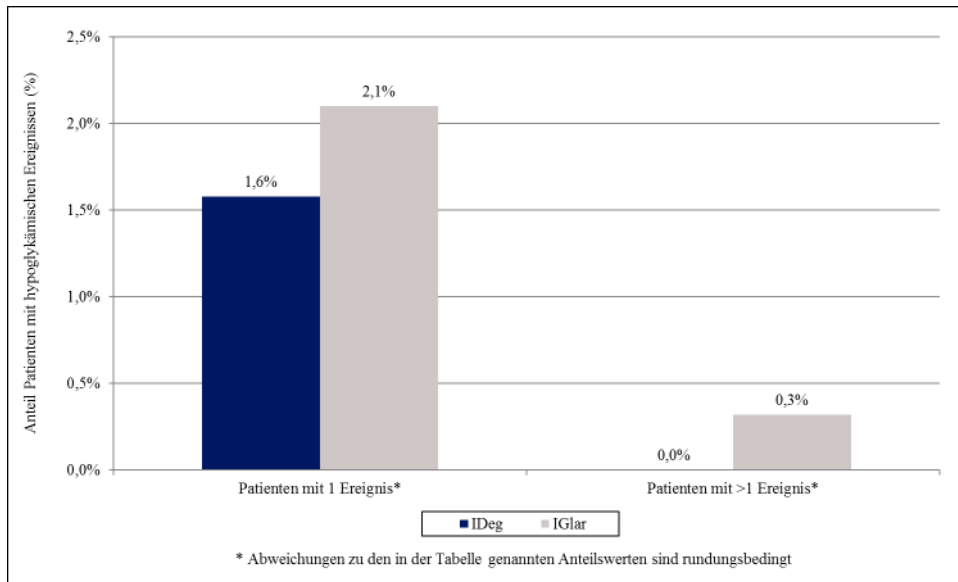


Abbildung 104: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-249: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
720	10	190,20	720	17	186,91	0,54 [0,21;1,42]	0,2127
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-250: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 14- < 16	635	0	0,0	622	0	0,0
Woche 16- < 18	631	0	0,0	619	3	0,5
Woche 18- < 20	627	2	0,3	613	2	0,3
Woche 20- < 22	625	1	0,2	611	2	0,3
Woche 22- < 24	624	3	0,5	610	3	0,5
Woche 24- < 26	621	0	0,0	610	4	0,5
Woche 26- < 28	615	1	0,2	607	2	0,3
Woche 28- < 30	612	1	0,2	602	0	0,0
Woche 30- < 32	605	1	0,2	599	1	0,2
Woche ≥ 32	429	1	0,2	420	0	0,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2 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

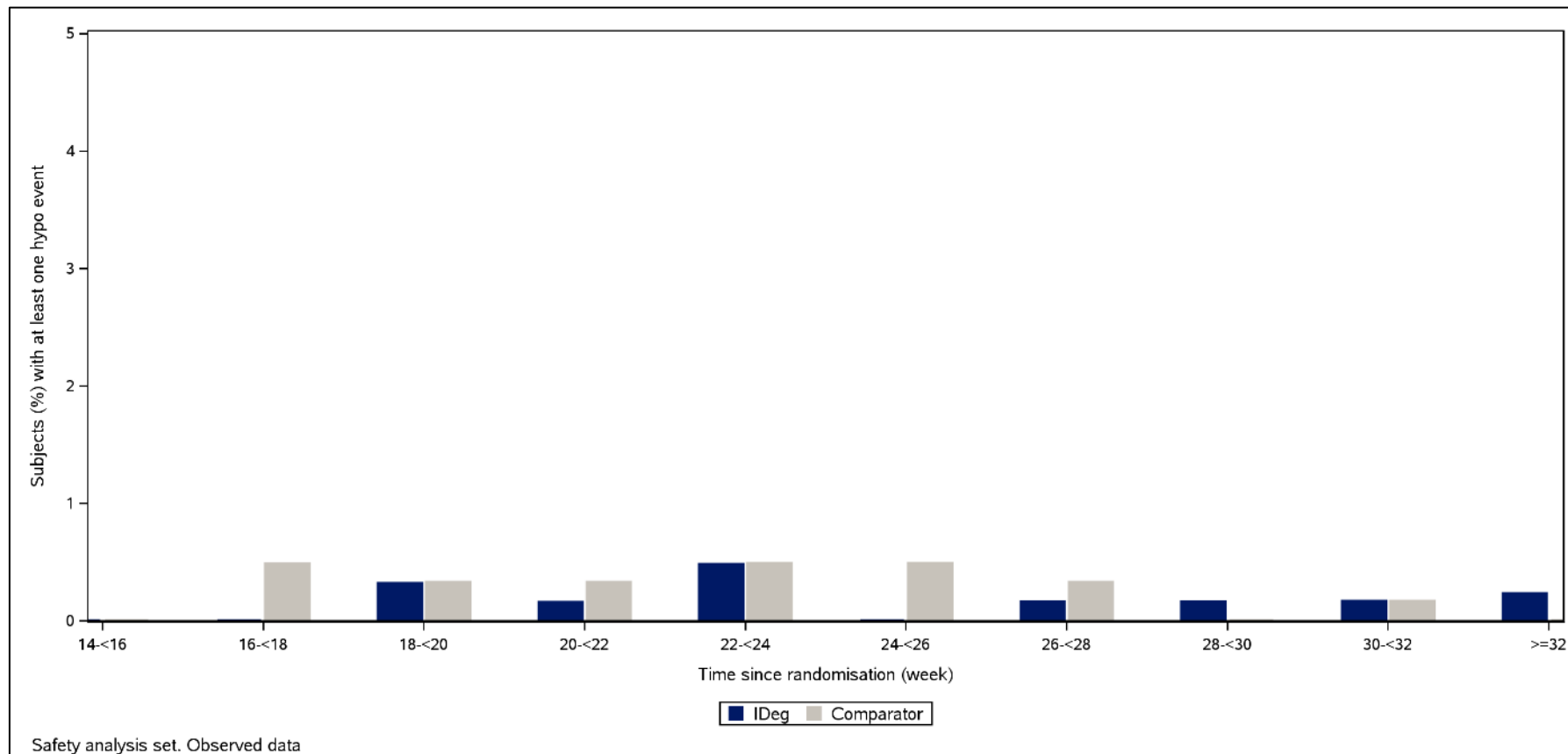


Abbildung 105: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)

Tabelle 4-251: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
559	462 (97,9)	1 (0,2)	8 (1,7)	1 (0,2)	0,0196
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

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

Tabelle 4-252: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	2 (0,4)	491	10 (2,0)	0,24 [0,05;1,10]	0,0665

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

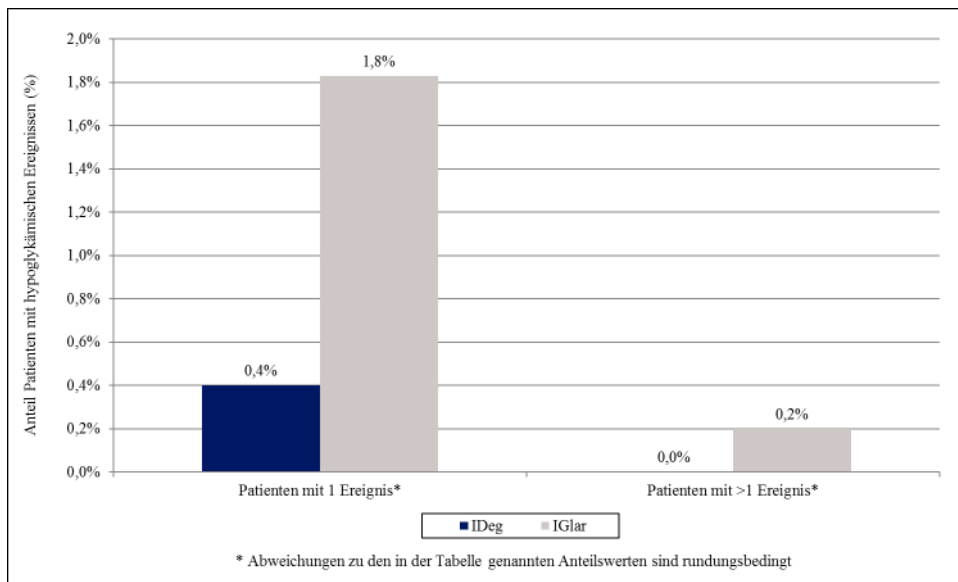


Abbildung 106: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-253: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
559	2	150,90	559	11	147,84	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-254: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 14- < 16	505	0	0,0	494	0	0,0
Woche 16- < 18	501	0	0,0	492	3	0,6
Woche 18- < 20	499	1	0,2	486	0	0,0
Woche 20- < 22	497	0	0,0	484	1	0,2
Woche 22- < 24	496	1	0,2	483	2	0,4
Woche 24- < 26	493	0	0,0	483	2	0,2
Woche 26- < 28	488	0	0,0	481	2	0,4
Woche 28- < 30	485	0	0,0	476	0	0,0
Woche 30- < 32	481	0	0,0	474	1	0,2
Woche ≥ 32	338	0	0,0	339	0	0,0

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. 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

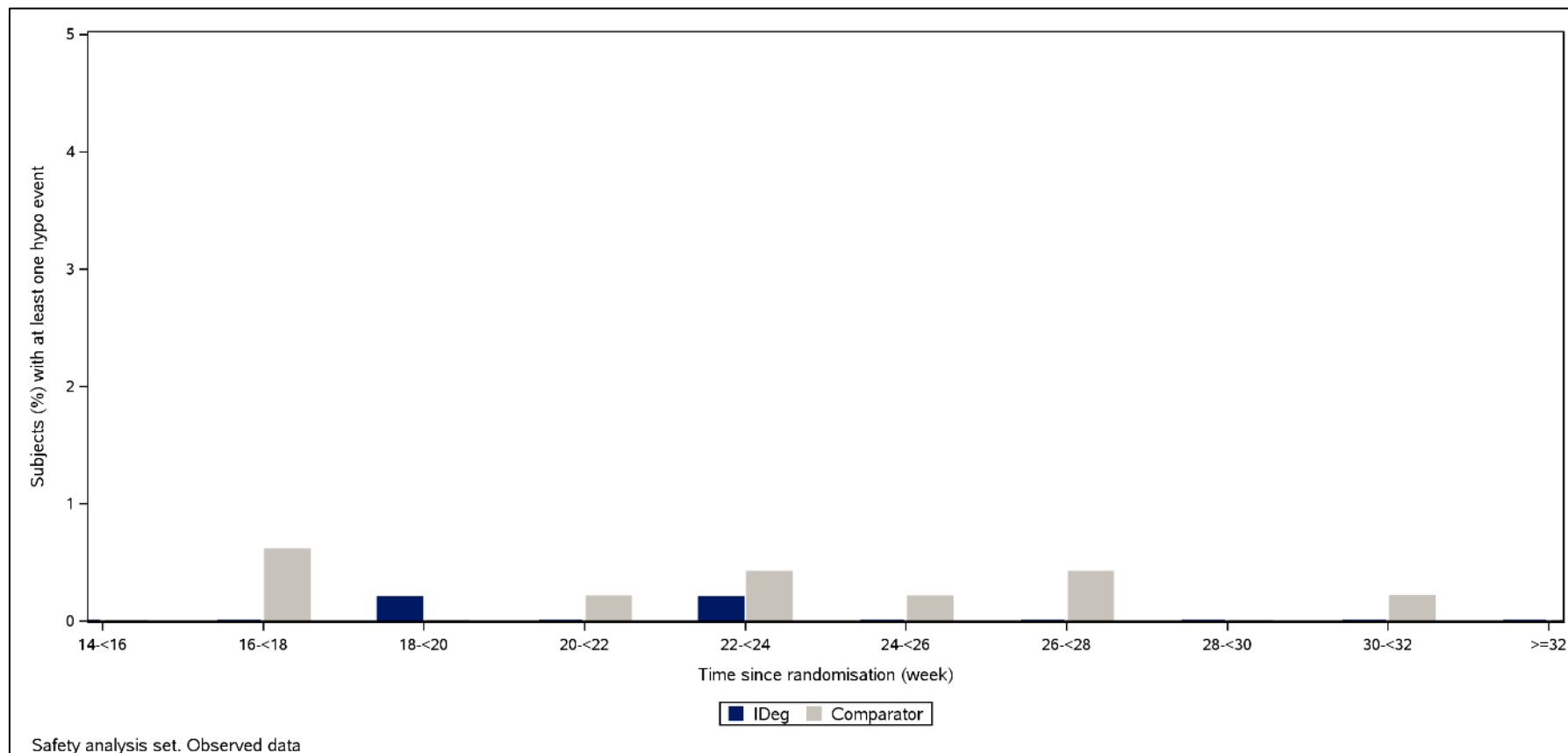


Abbildung 107: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-255: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	581 (97,3)	3 (0,5)	11 (1,8)	2 (0,3)	0,0325

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-256: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	5 (0,8)	618	14 (2,3)	0,41 [0,16;1,03]	0,0581

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

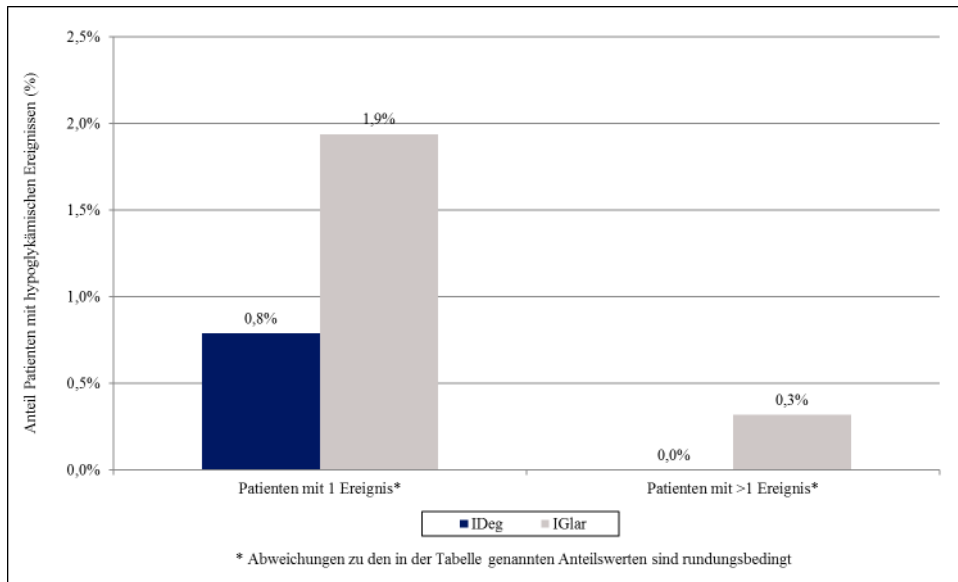


Abbildung 108: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-257: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
720	5	190,20	720	16	186,91	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-258: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 14- < 16	635	0	0,0	622	0	0,0
Woche 16- < 18	631	0	0,0	619	3	0,5
Woche 18- < 20	627	1	0,2	613	2	0,3
Woche 20- < 22	625	0	0,0	611	2	0,3
Woche 22- < 24	624	1	0,2	610	2	0,3
Woche 24- < 26	621	0	0,0	610	4	0,5
Woche 26- < 28	615	0	0,0	607	2	0,3
Woche 28- < 30	612	1	0,2	602	0	0,0
Woche 30- < 32	605	1	0,2	599	1	0,2
Woche ≥ 32	429	1	0,2	420	0	0,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. 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

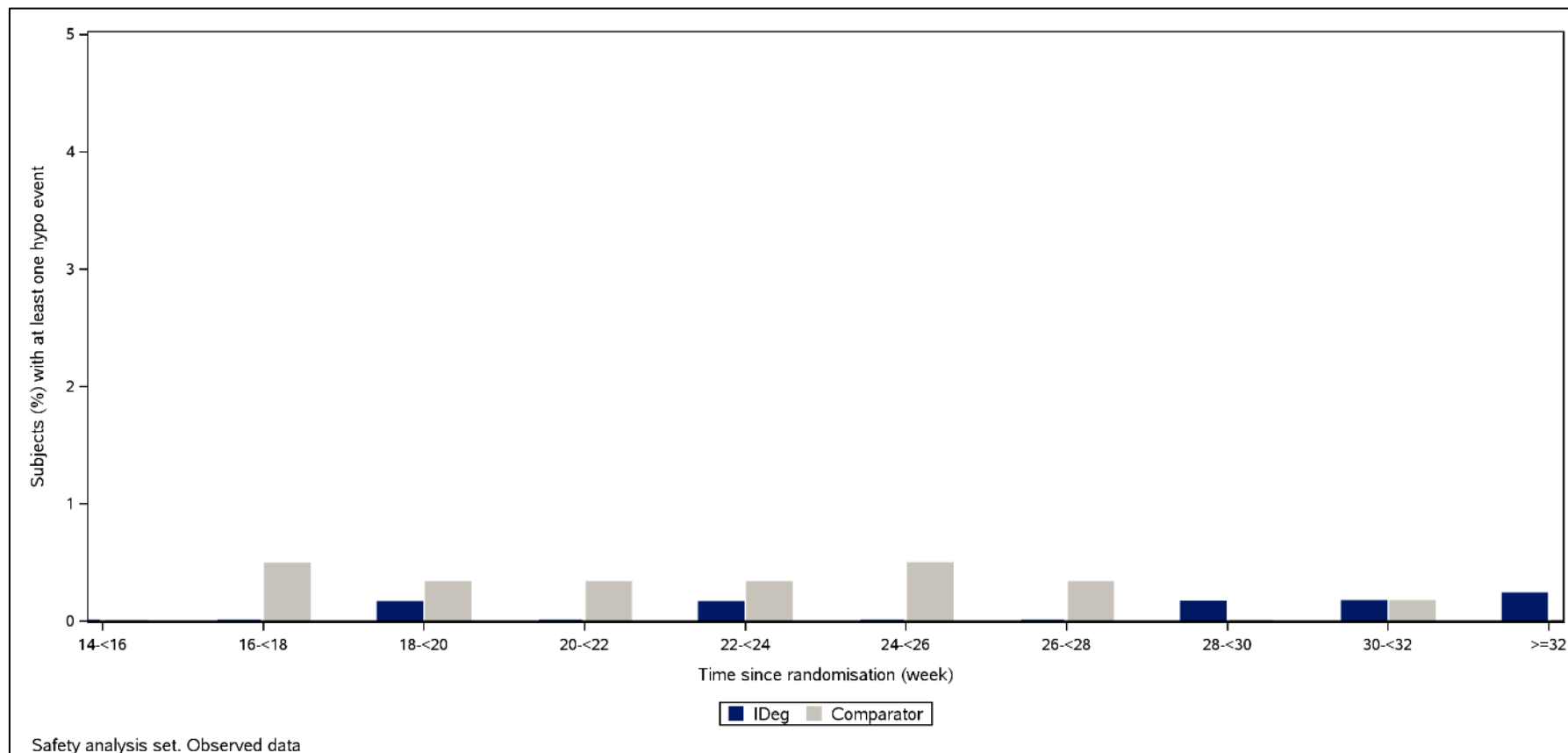


Abbildung 109: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Sensitivitätsanalyse: Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)

Tabelle 4-259: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
559	462 (97,9)	1 (0,2)	8 (1,7)	1 (0,2)	0,0196

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-260: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	2 (0,4)	491	10 (2,0)	0,24 [0,05;1,10]	0,0665

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

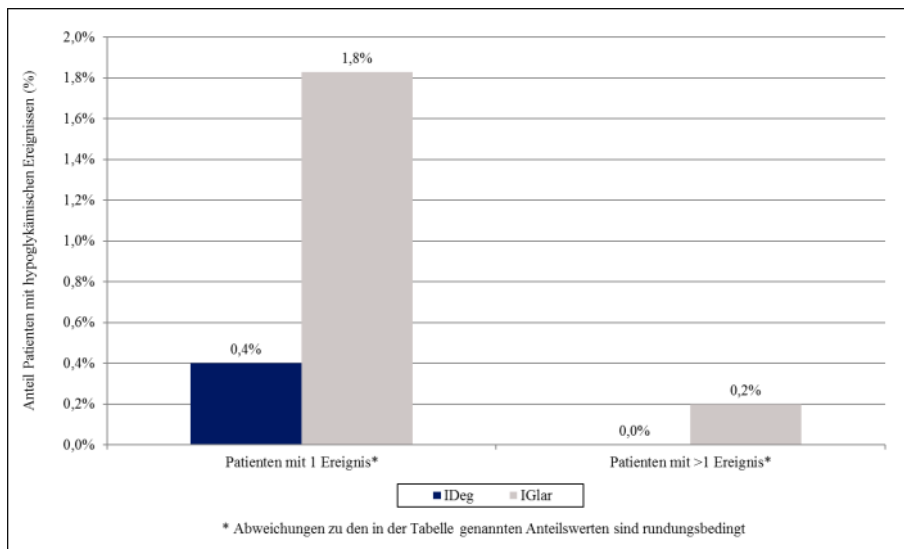


Abbildung 110: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-261: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
559	2	150,90	559	11	147,84	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-262: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 14- < 16	505	0	0,0	494	0	0,0
Woche 16- < 18	501	0	0,0	492	3	0,6
Woche 18- < 20	499	1	0,2	486	0	0,0
Woche 20- < 22	497	0	0,0	484	1	0,2
Woche 22- < 24	496	1	0,2	483	2	0,4
Woche 24- < 26	493	0	0,0	483	2	0,2
Woche 26- < 28	488	0	0,0	481	2	0,4
Woche 28- < 30	485	0	0,0	476	0	0,0
Woche 30- < 32	481	0	0,0	474	1	0,2
Woche ≥ 32	338	0	0,0	339	0	0,0

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. 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

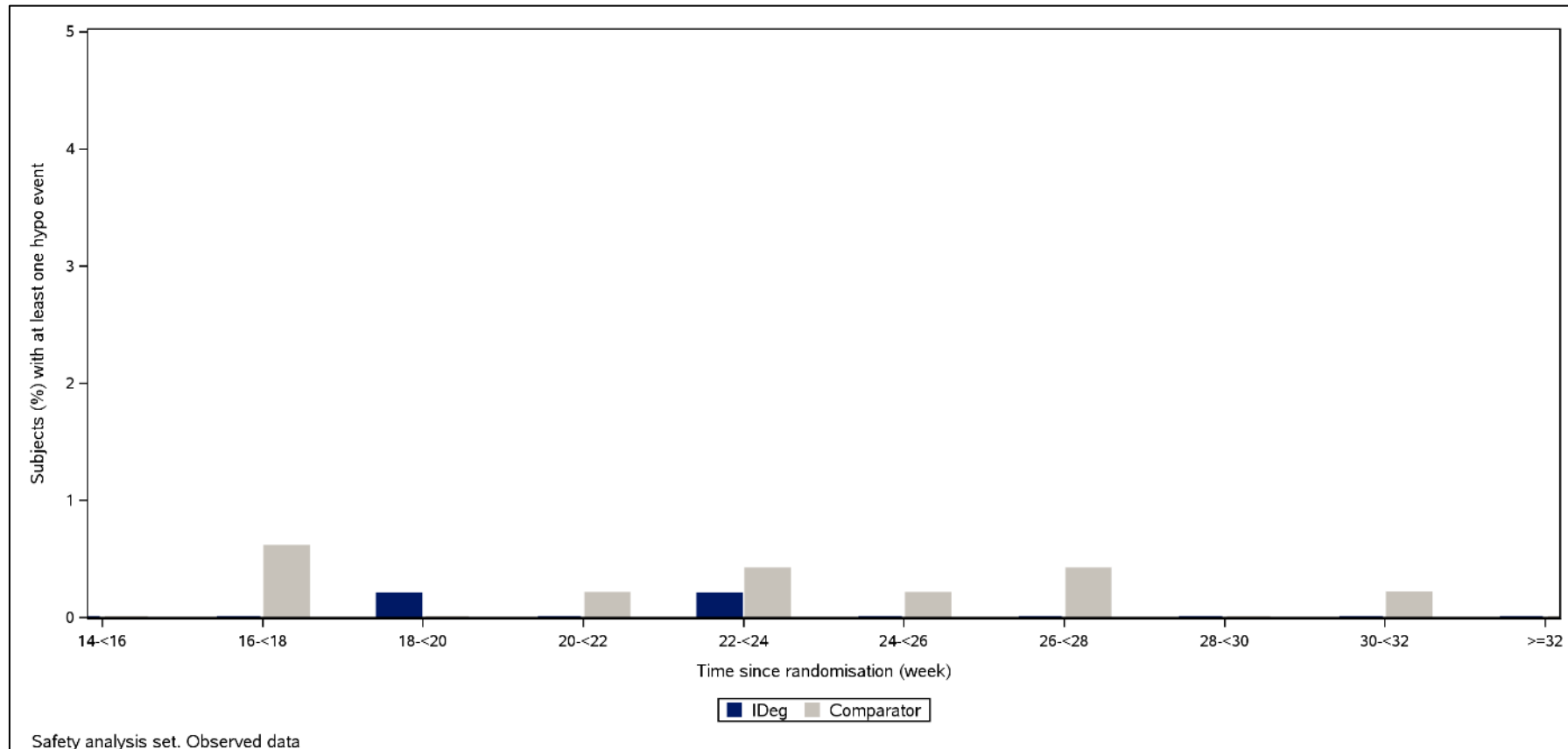


Abbildung 111: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-263: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	581 (97,3)	3 (0,5)	11 (1,8)	2 (0,3)	0,0325

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-264: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für OR)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	5 (0,8)	618	14 (2,3)	0,41 [0,16;1,03]	0,0581

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

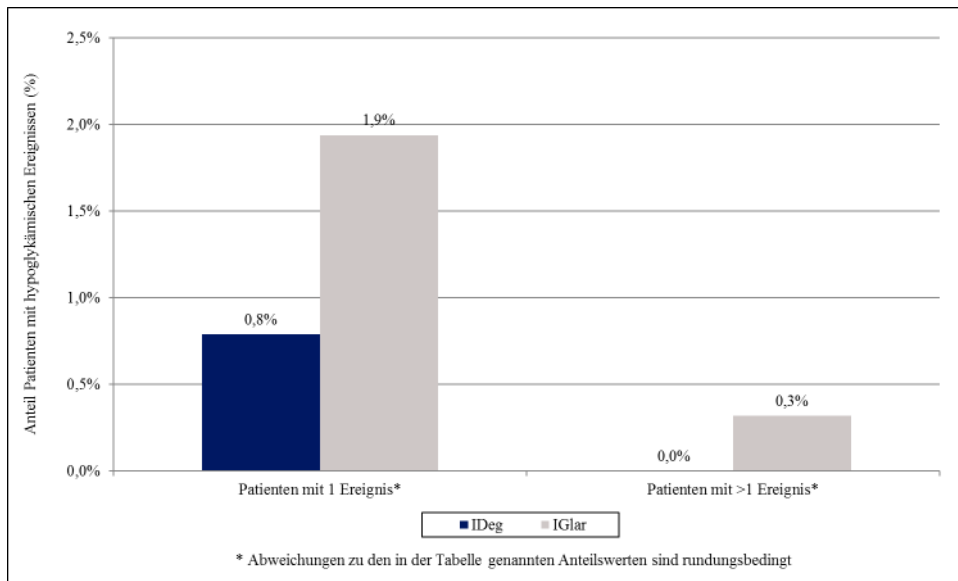


Abbildung 112: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-265: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
720	5	190,20	720	16	186,91	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-266: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 14- < 16	635	0	0,0	622	0	0,0
Woche 16- < 18	631	0	0,0	619	3	0,5
Woche 18- < 20	627	1	0,2	613	2	0,3
Woche 20- < 22	625	0	0,0	611	2	0,3
Woche 22- < 24	624	1	0,2	610	2	0,3
Woche 24- < 26	621	0	0,0	610	4	0,5
Woche 26- < 28	615	0	0,0	607	2	0,3
Woche 28- < 30	612	1	0,2	602	0	0,0
Woche 30- < 32	605	1	0,2	599	1	0,2
Woche ≥ 32	429	1	0,2	420	0	0,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. 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

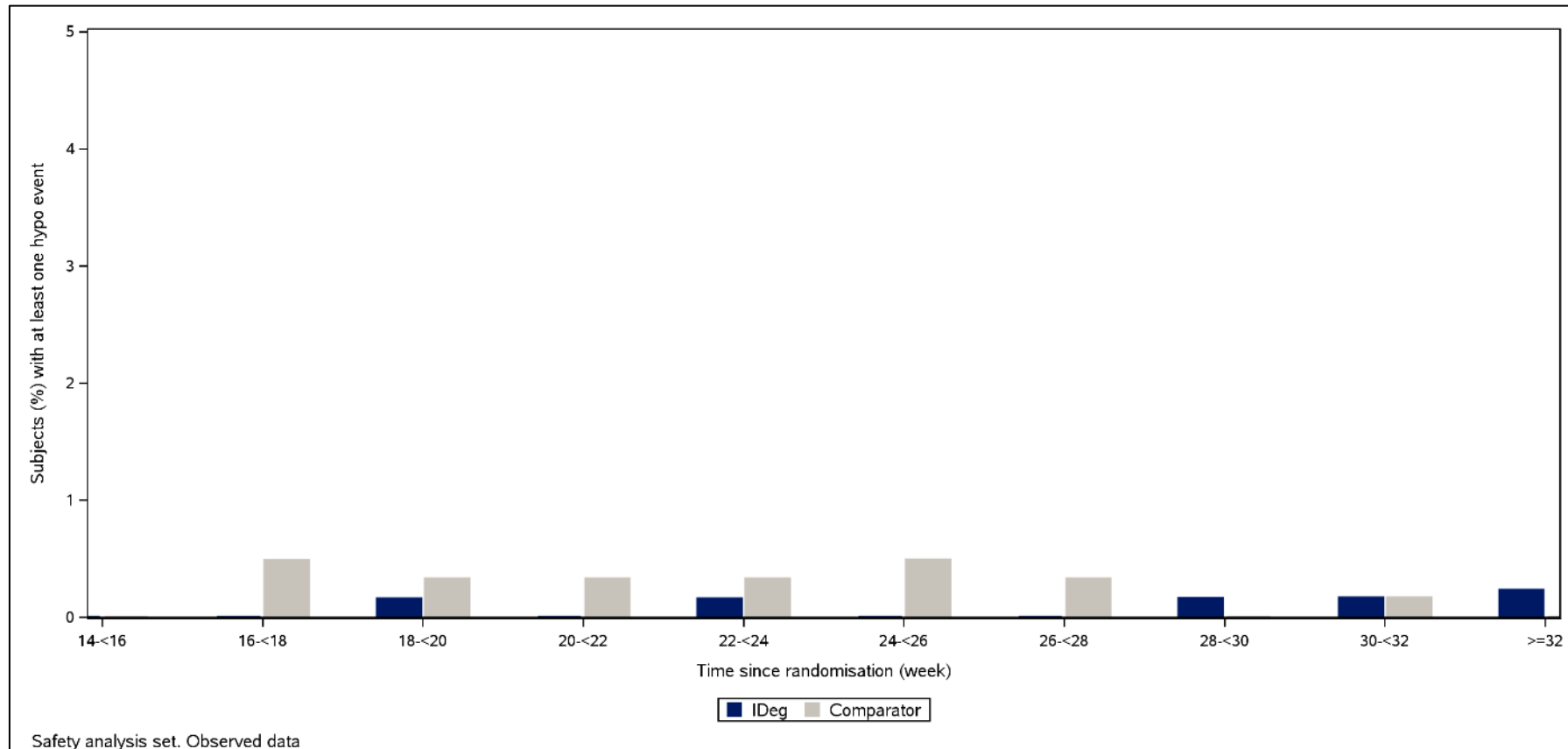


Abbildung 113: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

NN1250-3582

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ (RR: 2,11 [0,63;7,07]; $p = 0,3185$). Dabei hatten 2,6 % der Patienten unter Insulin degludec und 1,2 % 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 für Ereignisse bei Insulin glargin 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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ (RR: 2,22 [0,67;7,41]; $p = 0,2278$). Dabei hatten 2,7 % der Patienten unter Insulin degludec und 1,2 % 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 für Ereignisse bei Insulin glargin 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.

NN1250-3668

In der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation traten keine schweren Hypoglykämien (SUE) auf.

NN1250-3998**Titration- und Erhaltungsphase Periode 1***Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)*

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ (RR: 0,19 [0,05;0,63]; $p = 0,0021$). Dabei hatten 1,1 % der Patienten unter Insulin degludec und 5,8 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio nicht berechenbar; p -Wert nicht berechenbar).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ 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: 0,10 [-0,03;0,23]; $p = 0,1443$) zeigte sich ein statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin.

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs für Ereignisse bei Insulin glargin 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.

Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Insulin degludec bezüglich des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ (RR: 0,15 [0,03;0,67]; $p = 0,0036$). Dabei hatten 0,7 % der Patienten unter Insulin degludec und 4,7 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio nicht berechenbar; p -Wert nicht berechenbar).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ 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: 0,10 [-0,03;0,23]; p = 0,1443) zeigte sich ein statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin.

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs für Ereignisse bei Insulin glargin 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.

Sensitivitätsanalyse: Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten Insulin degludec bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ (RR: 0,15 [0,03;0,67]; p = 0,0036). Dabei hatten 0,7 % der Patienten unter Insulin degludec und 4,7 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Rate Ratio nicht berechenbar; p-Wert nicht berechenbar).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ 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: 0,10 [-0,03;0,23]; p = 0,1443) zeigte sich ein statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin.

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs für Ereignisse bei Insulin glargin 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.

In der Gesamtsicht bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse diejenigen der zugehörigen Hauptanalyse.

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“

Aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen von schweren Hypoglykämien in den in diesem AWG betrachteten Studien (in NN1250-3668, -3582, -3667 vs. NN 1250-3998 wurde keine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse durchgeführt. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der einzelnen Studien (NN1250-3668, -3582, -3667 und -3998) herangezogen.

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 4-267: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. ○ Bereits vor Studienbeginn vorhandene Erkrankungen, die im Laufe des Screenings festgestellt wurden. Sie wurden als Anamnese/Begleiterkrankungen des Patienten dokumentiert. ○ 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-J) kodiert nach MedDRA Version 19.0.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	<p>Analog zur Studie NN1250-3582</p> <p>Nicht-schwere Hypoglykämien (in der Studie NN1250-3998 ursprünglich definiert als Hypoglykämien, die kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis waren) wurden als unerwünschtes Ereignis gezählt, jedoch anstatt auf dem Prüfbogen für unerwünschte Ereignisse, auf dem Prüfbogen für Hypoglykämien erfasst.</p>

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

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

Tabelle 4-268: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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 „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3582

Tabelle 4-269: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	605 (81,3)	248	199 (80,2)	1,01 [0,94;1,09]	1,07 [0,75;1,54]	0,01 [-0,05;0,07]	0,7089 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-270: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	625 (84,0)	248	208 (83,9)	1,00 [0,94;1,07]	1,01 [0,68;1,49]	0,00 [-0,05;0,05]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-271: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	21 (60,0)	36	17 (47,2)	1,27 [0,82;1,97]	1,68 [0,65;4,30]	0,13 [-0,10;0,36]	0,3442 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; π : Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-272: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	64 (66,0)	96	46 (47,9)	1,38 [1,07;1,77]	2,11 [1,18;3,77]	0,18 [0,04;0,32]	0,0135 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; π : Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-273: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	155 (55,6)	278	173 (62,5)	0,89 [0,77;1,02]	0,75 [0,54;1,05]	-0,07 [-0,15;0,01]	0,1021 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-274: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	203 (57,0)	360	223 (62,5)	0,91 [0,81;1,03]	0,80 [0,59;1,08]	-0,05 [-0,13;0,02]	0,1472 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-275: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlar	
559	196 (41,5)	67 (14,2)	79 (16,7)	130 (27,5)	0,3206
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 4-276: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	204 (40,6)	491	218 (44,4)	0,86 [0,70;1,06]	0,1570
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis					

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

Tabelle 4-277: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	235 (39,4)	90 (15,1)	107 (17,9)	165 (27,6)	0,2258

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-278: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	263 (41,6)	618	281 (45,5)	0,86 [0,72;1,04]	0,1158

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 1,01 [0,94;1,09]; p = 0,7089).

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 1,00 [0,94;1,07]; p = 1,0000).

NN1250-3668

Es zeigte sich in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 1,27 [0,82;1,97]; p = 0,3442).

NN1250-3998**Titration- und Erhaltungsphase Periode 1**

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,89 [0,77;1,02]; p = 0,1021).

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“

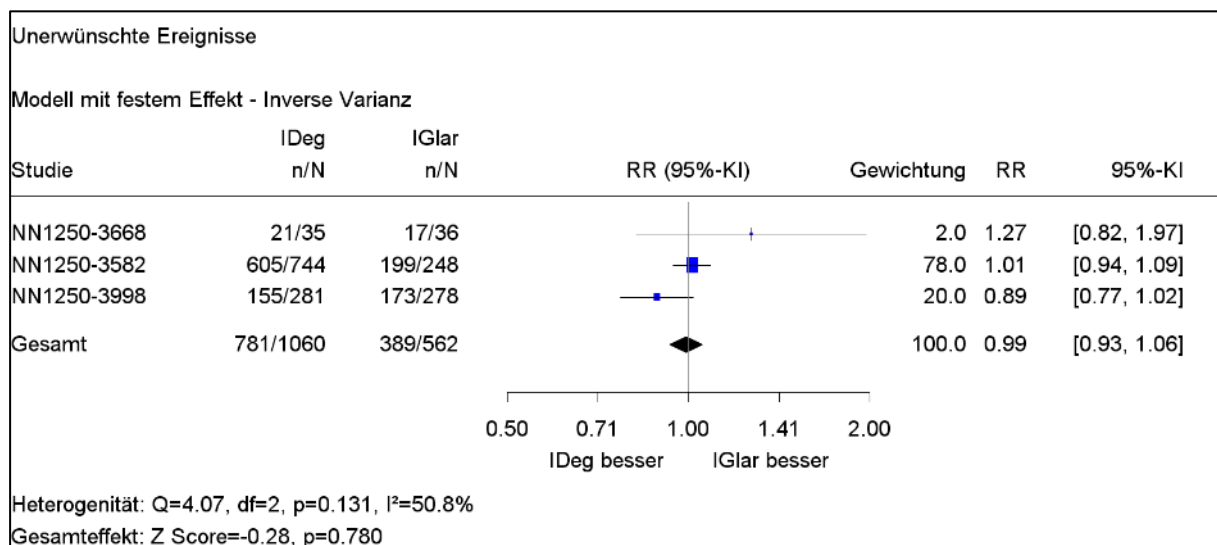


Abbildung 114: Meta-Analyse zum Endpunkt “Unerwünschte Ereignisse“

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 = 0,131) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,99 [0,93;1,06]; $p = 0,780$).

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 4-279: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • Definition: Jedes Ereignis, auf das einer der folgenden Punkte zutraf, wurde als SUE definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267. • <u>Sensitivitätsanalyse</u>: 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-K) kodiert nach MedDRA Version 19.0.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	Analog zur Studie NN1250-3582 Die vermutete Übertragung eines Krankheitserregers mit der Studienmedikation musste immer als schwerwiegenden unerwünschtes Ereignis gezählt werden.

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 4-280: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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.

NN1250-3582

Tabelle 4-281: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	111 (14,9)	248	40 (16,1)	0,93 [0,66;1,29]	0,91 [0,61;1,35]	-0,01 [-0,06;0,04]	0,6832 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-282: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	138 (18,5)	248	53 (21,4)	0,87 [0,65;1,15]	0,84 [0,59;1,20]	-0,03 [-0,09;0,03]	0,3525 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-283: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	0 (0,0)	36	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; Ꞇ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-284: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	2 (2,1)	96	2 (2,1)	0,99 [0,14;6,88]	0,99 [0,14;7,17]	-0,00 [-0,04;0,04]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; Ꞇ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-285: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	19 (6,8)	278	31 (11,2)	0,61 [0,35;1,05]	0,58 [0,32;1,05]	-0,04 [-0,09;0,00]	0,0765 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-286: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	28 (7,9)	360	38 (10,6)	0,74 [0,46;1,18]	0,72 [0,43;1,20]	-0,03 [-0,07;0,01]	0,2447 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-287: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlar	
559	427 (90,5)	22 (4,7)	20 (4,2)	3 (0,6)	0,7576

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-288: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	27 (5,4)	491	28 (5,7)	0,99 [0,57;1,71]	0,9686

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

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

Tabelle 4-289: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	538 (90,1)	30 (5,0)	25 (4,2)	4 (0,7)	0,5002

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-290: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	37 (5,9)	618	34 (5,5)	1,14 [0,69;1,86]	0,6103

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

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

Sensitivitätsanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)**NN1250-3582**

Tabelle 4-291: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	94 (12,6)	248	37 (14,9)	0,85 [0,60;1,20]	0,82 [0,55;1,24]	-0,02 [-0,07;0,03]	0,3862 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; Ꞗ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-292: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	120 (16,1)	248	50 (20,2)	0,80 [0,59;1,08]	0,76 [0,53;1,10]	-0,04 [-0,10;0,02]	0,1456 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; Ꞗ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-293: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	0 (0,0)	36	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-294: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	2 (2,1)	96	2 (2,1)	0,99 [0,14;6,88]	0,99 [0,14;7,17]	-0,00 [-0,04;0,04]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-295: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	18 (6,5)	278	27 (9,7)	0,66 [0,37;1,17]	0,64 [0,34;1,19]	-0,03 [-0,08;0,01]	0,1646 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-296: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	27 (7,6)	360	34 (9,5)	0,80 [0,49;1,29]	0,78 [0,46;1,32]	-0,02 [-0,06;0,02]	0,4220 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-297: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
559	430 (91,1)	22 (4,7)	18 (3,8)	2 (0,4)	0,5271

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-298: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	26 (5,2)	491	25 (5,1)	1,03 [0,59;1,82]	0,9129

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

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

Tabelle 4-299: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	541 (90,6)	31 (5,2)	23 (3,9)	2 (0,3)	0,2763

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-300: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	36 (5,7)	618	30 (4,9)	1,21 [0,72;2,01]	0,4734

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,93 [0,66;1,29]; p = 0,6832).

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,87 [0,65;1,15]; p = 0,3525).

NN1250-3668

Bezüglich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ traten in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin Subpopulation weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin Ereignisse auf.

NN1250-3998**Titration- und Erhaltungsphase Periode 1**

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,61 [0,35;1,05]; p = 0,0765).

Sensitivitätsanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)**NN1250-3582**

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 0,86 [0,61;1,23]; p = 0,4513). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 0,81 [0,60;1,09]; p = 0,1741). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

NN1250-3668

Bezüglich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ traten in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin Subpopulation weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin Ereignisse auf.

NN1250-3998**Titration- und Erhaltungsphase Periode 1**

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 0,66 [0,37;1,17]; p = 0,1646). 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“

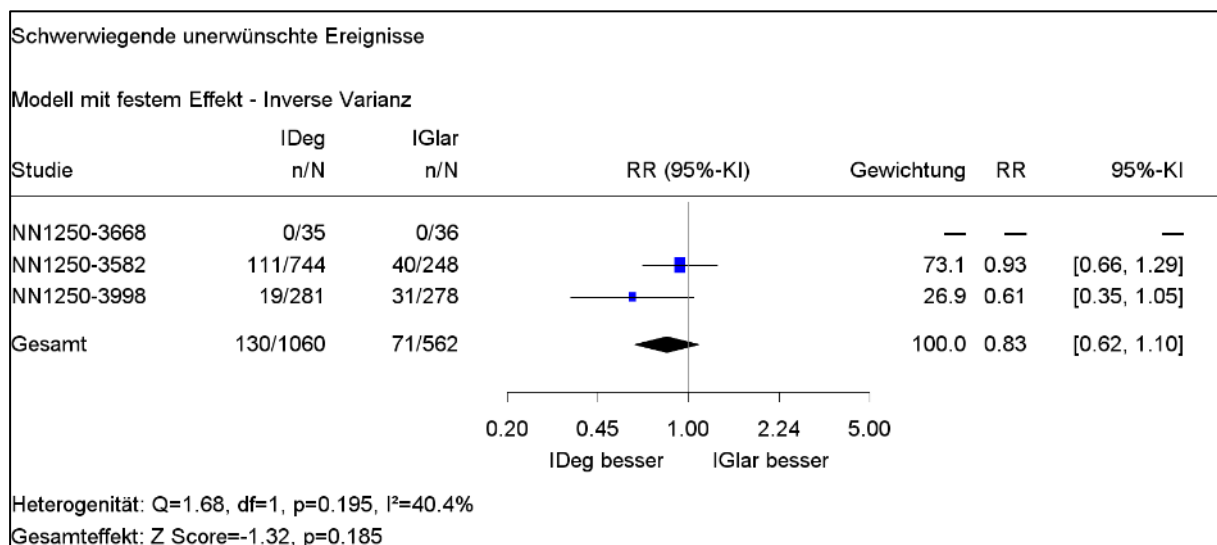


Abbildung 115: Meta-Analyse zum Endpunkt “Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

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 = 0,195) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,83 [0,62;1,10]; $p = 0,185$).

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 4-301: Operationalisierung von „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • Beendigung der Studienteilnahme aufgrund eines unerwünschten Ereignisses • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267. <u>Sensitivitätsanalyse:</u> Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien) (Details siehe Abschnitt 4.2.5.4)
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	Analog zur Studie NN1250-3582

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 4-302: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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 „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.

NN1250-3582

Tabelle 4-303: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	31 (4,2)	248	9 (3,6)	1,15 [0,55;2,38]	1,15 [0,54;2,46]	0,01 [-0,02;0,03]	0,8526 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; [‡]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-304: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	35 (4,7)	248	9 (3,6)	1,30 [0,63;2,66]	1,31 [0,62;2,77]	0,01 [-0,02;0,04]	0,5939 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; [‡]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-305: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	0 (0,0)	36	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-306: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	1 (1,0)	96	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [-0,01;0,03]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-307: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	1 (0,4)	278	5 (1,8)	0,20 [0,02;1,69]	0,20 [0,02;1,69]	-0,01 [-0,03;0,00]	0,1220 [#]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-308: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	3 (0,8)	360	6 (1,7)	0,50 [0,13;1,99]	0,50 [0,12;2,00]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,5050 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-309: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlar	
559	471 (99,8)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 4-310: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	0 (0,0)	491	3 (0,6)	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis					

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

Tabelle 4-311: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	595 (99,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	1,0000

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-312: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	1 (0,2)	618	3 (0,5)	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

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

Sensitivitätsanalyse: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)**NN1250-3582**

Tabelle 4-313: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	30 (4,0)	248	9 (3,6)	1,11 [0,53;2,31]	1,12 [0,52;2,38]	0,00 [-0,02;0,03]	0,8527 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-314: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	34 (4,6)	248	9 (3,6)	1,26 [0,61;2,59]	1,27 [0,60;2,69]	0,01 [-0,02;0,04]	0,5938 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-315: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	0 (0,0)	36	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-316: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	1 (1,0)	96	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [-0,01;0,03]	1,0000#

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-317: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	1 (0,4)	278	5 (1,8)	0,20 [0,02;1,69]	0,20 [0,02;1,69]	-0,01 [-0,03;0,00]	0,1220 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; π : Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-318: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	3 (0,8)	360	6 (1,7)	0,50 [0,13;1,99]	0,50 [0,12;2,00]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,5050 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; π : Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-319: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlär	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlär	
559	471 (99,8)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 4-320: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlär		IDeg vs. IGlär	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	0 (0,0)	491	3 (0,6)	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis					

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

Tabelle 4-321: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	1 (0,2)	618	3 (0,5)	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-322: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	1 (0,2)	618	3 (0,5)	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 1,15 [0,55;2,38]; p = 0,8526).

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 1,30 [0,63;2,66]; p = 0,5939).

NN1250-3668

Bezüglich des Endpunktes „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ traten in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin Subpopulation weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin Ereignisse auf.

NN1250-3998**Titration- und Erhaltungsphase Periode 1**

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 0,20 [0,02;1,69]; p = 0,1220).

Sensitivitätsanalyse: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)**NN1250-3582**

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 1,11 [0,53;2,31]; $p = 0,8527$). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 1,26 [0,61;2,59]; $p = 0,5938$). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

NN1250-3668

Bezüglich des Endpunktes „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ traten in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin Subpopulation weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin Ereignisse auf.

NN1250-3998**Titration- und Erhaltungsphase Periode 1**

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 0,20 [0,02;1,69]; $p = 0,1220$). 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“

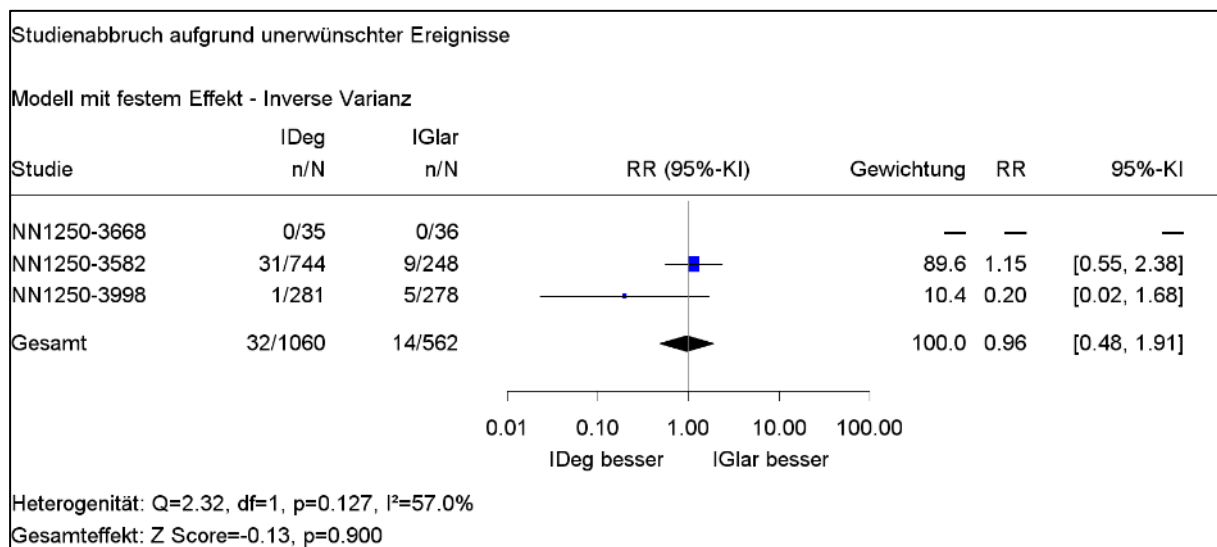


Abbildung 116: Meta-Analyse zum Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

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 = 0,127) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 0,96 [0,48;1,91]; $p = 0,900$).

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 4-323: Operationalisierung von „Allergische Reaktion“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • 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-I.1 • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	Analog zur Studie NN1250-3582

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 „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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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 „Allergische Reaktion“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3582

Tabelle 4-325: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	6 (0,8)	248	2 (0,8)	1,00 [0,20;4,92]	1,00 [0,20;4,99]	0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⊠]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-326: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	8 (1,1)	248	3 (1,2)	0,89 [0,24;3,32]	0,89 [0,23;3,37]	-0,00 [-0,02;0,01]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⊠]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-327: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	0 (0,0)	36	1 (2,8)	Not est.	Not est.	-0,03 [-0,08;0,03]	0,5277 [♠]
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ♠: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-328: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	0 (0,0)	96	1 (1,0)	Not est.	Not est.	-0,01 [-0,03;0,01]	0,4974 [#]
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ♠: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-329: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	1 (0,4)	278	1 (0,4)	0,99 [0,06;15,79]	0,99 [0,06;15,95]	-0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-330: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	1 (0,3)	360	1 (0,3)	1,00 [0,06;15,97]	1,00 [0,06;16,10]	0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-331: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlar	
559	472 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 4-332: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	0 (0,0)	491	0 (0,0)	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis					

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

Tabelle 4-333: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	597 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-334: Ergebnisse für „Allergische Reaktion“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	0 (0,0)	618	0 (0,0)	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Allergische Reaktion“ (RR: 1,00 [0,20;4,92]; p = 1,0000).

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Allergische Reaktion“ (RR: 0,89 [0,24;3,32]; p = 1,0000).

NN1250-3668

Es zeigte sich in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Allergische Reaktion“ (RR nicht berechenbar; p = 0,5277).

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Allergische Reaktion“ (RR: 0,99 [0,06;15,79]; 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.

4.3.1.3.1.10.1.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Allergische Reaktion“

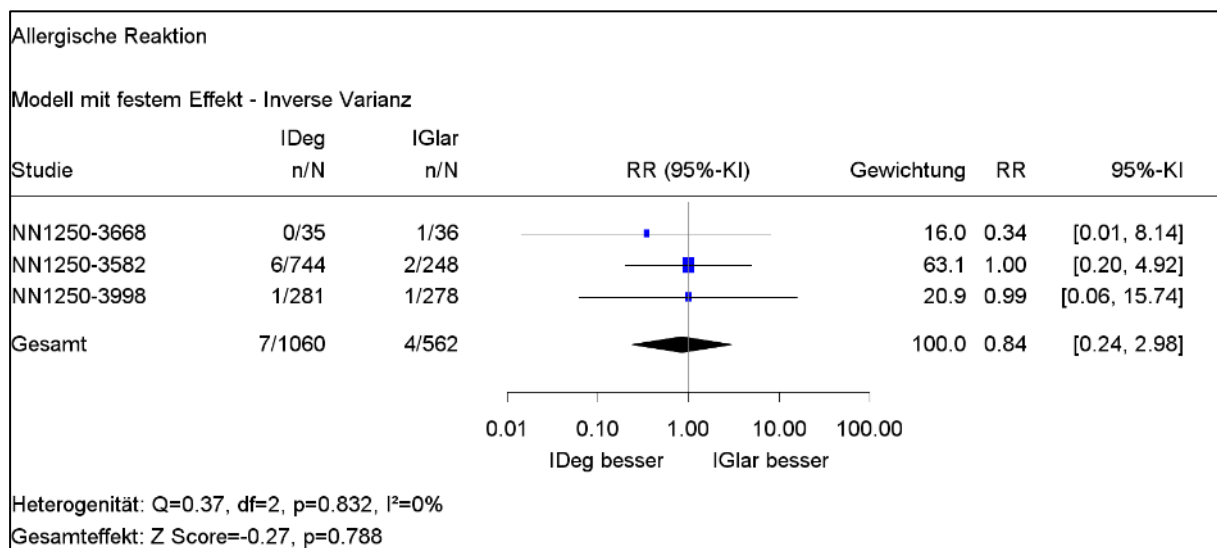


Abbildung 117: Meta-Analyse zum Endpunkt „Allergische Reaktion“

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 = 0,832) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Allergische Reaktion“ (RR: 0,84 [0,24;2,98]; $p = 0,788$).

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 4-335: Operationalisierung von „Reaktionen an der Injektionsstelle“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • 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-I.2 • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	Analog zur Studie NN1250-3582

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 4-336: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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 „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.

NN1250-3582

Tabelle 4-337: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	28 (3,8)	248	7 (2,8)	1,33 [0,59;3,01]	1,35 [0,58;3,12]	0,01 [-0,02;0,03]	0,5570 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-338: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	33 (4,4)	248	8 (3,2)	1,38 [0,64;2,94]	1,39 [0,63;3,06]	0,01 [-0,01;0,04]	0,4664 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-339: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	1 (2,9)	36	2 (5,6)	0,51 [0,05;5,42]	0,50 [0,04;5,78]	-0,03 [-0,12;0,07]	0,6805 [♠]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♠: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-340: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	2 (2,1)	96	3 (3,1)	0,66 [0,11;3,86]	0,65 [0,11;4,00]	-0,01 [-0,06;0,03]	0,6826 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♠: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-341: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	3 (1,1)	278	2 (0,7)	1,49 [0,25;8,84]	1,49 [0,25;9,01]	0,00 [-0,01;0,02]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-342: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	5 (1,4)	360	2 (0,6)	2,51 [0,49;12,84]	2,53 [0,49;13,12]	0,01 [-0,01;0,02]	0,2863 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-343: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlar	
559	466 (98,7)	3 (0,6)	3 (0,6)	0 (0,0)	1,0000
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 4-344: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	3 (0,6)	491	4 (0,8)	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis					

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

Tabelle 4-345: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	591 (99,0)	3 (0,5)	3 (0,5)	0 (0,0)	1,0000

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-346: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	3 (0,5)	618	4 (0,6)	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (RR: 1,33 [0,59;3,01]; p = 0,5570).

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (RR: 1,38 [0,64;2,94]; p = 0,4664).

NN1250-3668

Es zeigte sich in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (RR: 0,51 [0,05;5,42]; p = 0,6805).

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (RR: 1,49 [0,25;8,84]; 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“

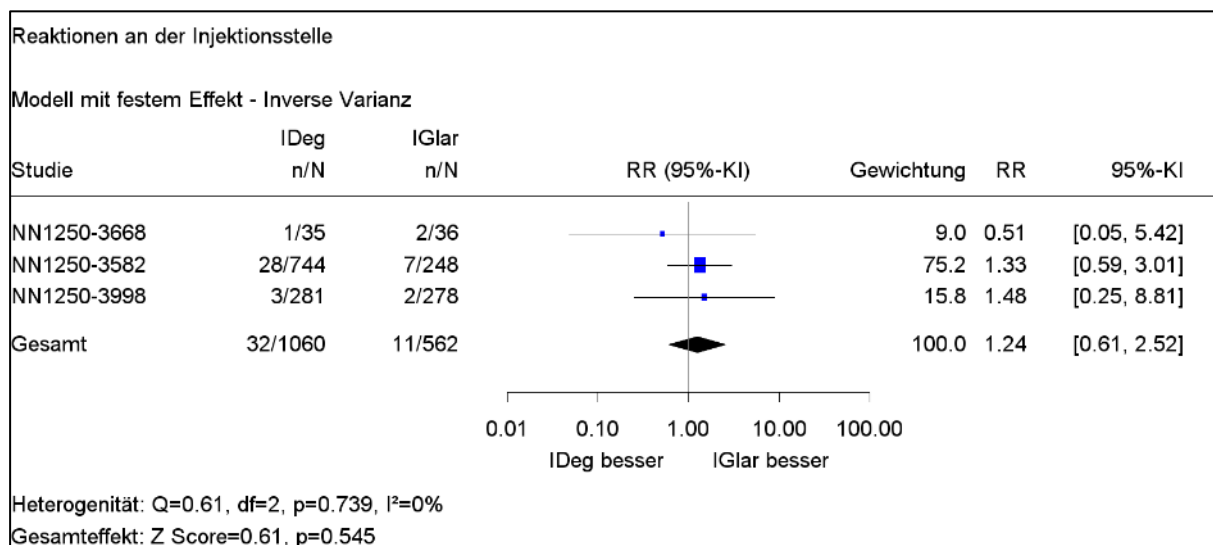


Abbildung 118: Meta-Analyse zum Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“

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 = 0,739) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (RR: 1,24 [0,61;2,52]; $p = 0,545$).

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 4-347: Operationalisierung von „Lipodystrophie“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Lipodystrophie. • Kodierung: Lipodystrophien wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-I.3 • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	Analog zur Studie NN1250-3582

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 4-348: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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 „Lipodystrophie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3582

Tabelle 4-349: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	5 (0,7)	248	1 (0,4)	1,67 [0,20;14,20]	1,67 [0,19;14,37]	0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-350: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	5 (0,7)	248	1 (0,4)	1,67 [0,20;14,20]	1,67 [0,19;14,37]	0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3668

Tabelle 4-351: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	0 (0,0)	36	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-352: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	0 (0,0)	96	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-353: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	1 (0,4)	278	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,00 [-0,00;0,01]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
[#] : Exakter Test nach Fisher; [¶] : Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-354: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	1 (0,3)	360	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,00 [-0,00;0,01]	0,4993 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
[#] : Exakter Test nach Fisher; [¶] : Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-355: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlar	
559	469 (99,4)	2 (0,4)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,5637
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 4-356: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	2 (0,4)	491	1 (0,2)	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis					

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

Tabelle 4-357: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	594 (99,5)	2 (0,3)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,5637

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-358: Ergebnisse für „Lipodystrophie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	2 (0,3)	618	1 (0,2)	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Lipodystrophie“ (RR: 1,67 [0,20;14,20]; p = 1,0000).

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Lipodystrophie“ (RR: 1,67 [0,20; 14,20]; p = 1,0000).

NN1250-3668

Es traten in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin Lipodystrophien auf.

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Es zeigte sich in der Monotherapie-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“

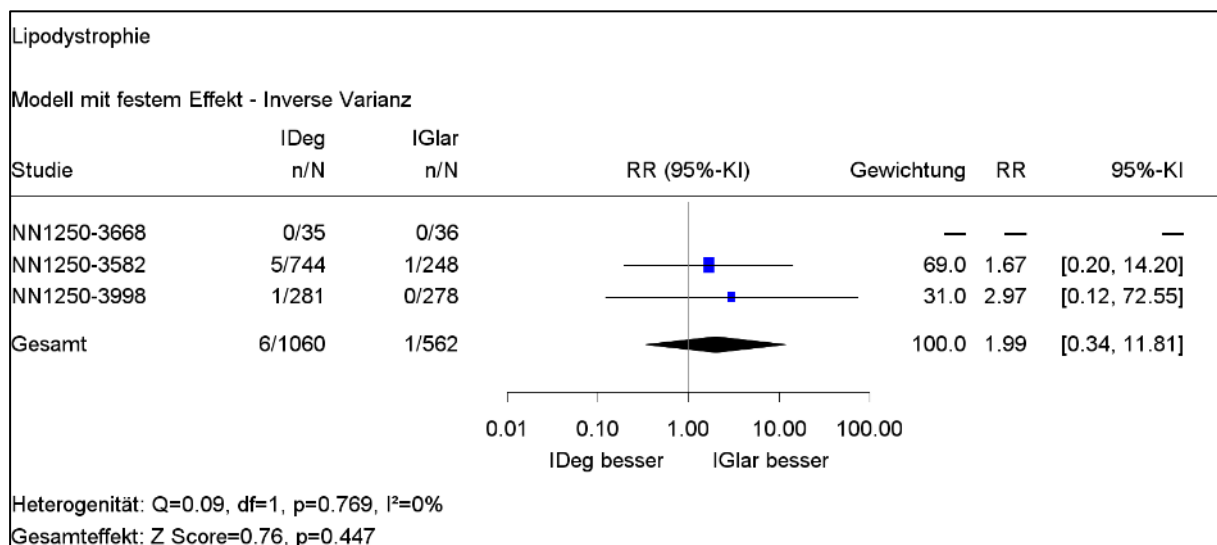


Abbildung 119: Meta-Analyse zum Endpunkt „Lipodystrophie“

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 = 0,769) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Lipodystrophie“ (RR: 1,99 [0,34;11,81]; $p = 0,447$).

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 4-359: Operationalisierung von „Peripheres Ödem“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Peripheres Ödem. • Kodierung: Periphere Ödeme wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurde folgender MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-I.4 • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	Analog zur Studie NN1250-3582

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 4-360: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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 „Peripheres Ödem“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3582

Tabelle 4-361: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	34 (4,6)	248	9 (3,6)	1,26 [0,61;2,59]	1,27 [0,60;2,69]	0,01 [-0,02;0,04]	0,5938 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-362: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	43 (5,8)	248	13 (5,2)	1,10 [0,60;2,02]	1,11 [0,59;2,10]	0,01 [-0,03;0,04]	0,8741 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-363: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	0 (0,0)	36	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-364: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	2 (2,1)	96	1 (1,0)	1,98 [0,18;21,47]	2,00 [0,18;22,43]	0,01 [-0,02;0,05]	1,0000#

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-365: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	3 (1,1)	278	6 (2,2)	0,50 [0,13;1,97]	0,49 [0,12;1,98]	-0,01 [-0,03;0,01]	0,3384 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-366: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	5 (1,4)	360	8 (2,2)	0,63 [0,21;1,90]	0,62 [0,20;1,92]	-0,01 [-0,03;0,01]	0,5775 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-367: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlar	
559	467 (98,9)	4 (0,8)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,1797

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-368: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	5 (1,0)	491	1 (0,2)	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

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

Tabelle 4-369: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	589 (98,7)	5 (0,8)	3 (0,5)	0 (0,0)	0,4795

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-370: Ergebnisse für „Peripheres Ödem“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	6 (0,9)	618	3 (0,5)	1,96 [0,45;8,58]	0,3723

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Peripheres Ödem“ (RR: 1,26 [0,61;2,59]; p = 0,5938).

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Peripheres Ödem“ (RR: 1,10 [0,60;2,02]; p = 0,8741).

NN1250-3668

Es traten in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin periphere Ödeme auf.

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Peripheres Ödem“ (RR: 0,50 [0,13;1,97]; p = 0,3384).

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“

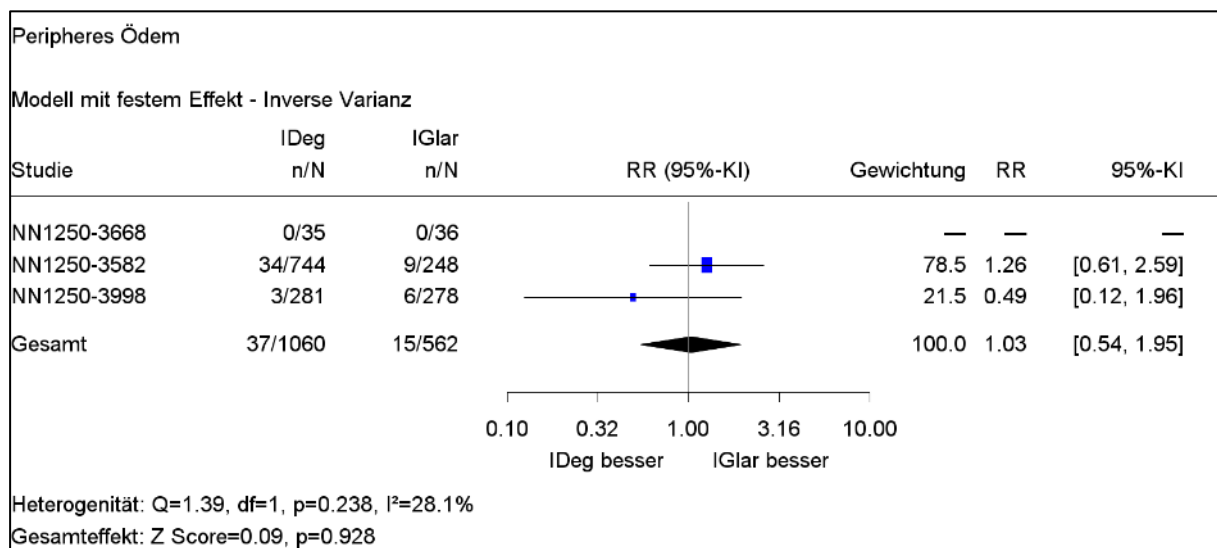


Abbildung 120: Meta-Analyse zum Endpunkt „Peripheres Ödem“

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 = 0,238) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Peripheres Ödem“ (RR: 1,03 [0,54;1,95]; $p = 0,928$).

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 4-371: Operationalisierung von „Neoplasien“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Neoplasien. • Kodierung: Neoplasien wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-I.5 • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	Analog zur Studie NN1250-3582

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 4-372: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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 „Neoplasien“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3582

Tabelle 4-373: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	22 (3,0)	248	8 (3,2)	0,92 [0,41;2,03]	0,91 [0,40;2,08]	-0,00 [-0,03;0,02]	0,8314 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-374: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	36 (4,8)	248	12 (4,8)	1,00 [0,53;1,89]	1,00 [0,51;1,95]	0,00 [-0,03;0,03]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-375: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	0 (0,0)	36	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-376: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	0 (0,0)	96	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-377: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	6 (2,2)	278	9 (3,2)	0,66 [0,24;1,83]	0,65 [0,23;1,86]	-0,01 [-0,04;0,02]	0,4470 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-378: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	7 (2,0)	360	11 (3,1)	0,64 [0,25;1,63]	0,63 [0,24;1,65]	-0,01 [-0,03;0,01]	0,4750 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-379: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
559	459 (97,2)	7 (1,5)	6 (1,3)	0 (0,0)	0,7815
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 4-380: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	7 (1,4)	491	6 (1,2)	1,13 [0,37;3,46]	0,8258
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis					

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

Tabelle 4-381: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	579 (97,0)	9 (1,5)	9 (1,5)	0 (0,0)	1,0000

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-382: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	9 (1,4)	618	9 (1,5)	0,93 [0,35;2,46]	0,8834

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Neoplasien“ (RR: 0,92 [0,41;2,03]; p = 0,8314).

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Neoplasien“ (RR: 1,00 [0,53;1,89]; p = 1,0000).

NN1250-3668

Es traten in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin Neoplasien auf.

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Neoplasien“ (RR: 0,66 [0,24;1,83]; p = 0,4470).

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“

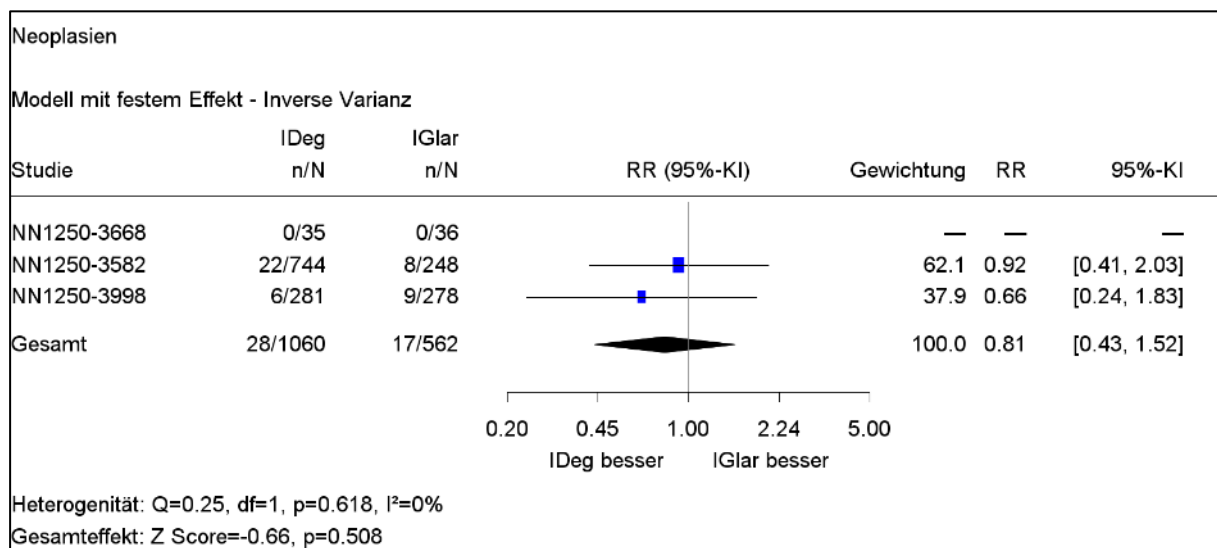


Abbildung 121: Meta-Analyse zum Endpunkt „Neoplasien“

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 = 0,618) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Neoplasien“ (RR: 0,81 [0,43;1,52]; $p = 0,508$).

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 4-383: Operationalisierung von „Medikationsfehler“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Medikationsfehler. • Kodierung: Medikationsfehler wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-I.6 • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	Analog zur Studie NN1250-3582

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 4-384: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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 „Medikationsfehler“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3582

Tabelle 4-385: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	77 (10,3)	248	15 (6,0)	1,71 [1,00;2,92]	1,79 [1,01;3,18]	0,04 [0,01;0,08]	0,0435 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⊠]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-386: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	82 (11,0)	248	16 (6,5)	1,71 [1,02;2,86]	1,80 [1,03;3,13]	0,05 [0,01;0,08]	0,0369 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⊠]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-387: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	2 (5,7)	36	4 (11,1)	0,51 [0,10;2,63]	0,48 [0,08;2,83]	-0,05 [-0,18;0,07]	0,5302 [♠]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♠: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-388: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	4 (4,1)	96	6 (6,3)	0,66 [0,19;2,26]	0,65 [0,18;2,36]	-0,02 [-0,08;0,04]	0,5368 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♠: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-389: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	1 (0,4)	278	1 (0,4)	0,99 [0,06;15,79]	0,99 [0,06;15,95]	-0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; \square : Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-390: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	1 (0,3)	360	3 (0,8)	0,33 [0,03;3,20]	0,33 [0,03;3,21]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,6239 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). #: Exakter Test nach Fisher; \square : Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-391: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlar	
559	470 (99,6)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	1,0000
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 4-392: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	1 (0,2)	491	1 (0,2)	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis					

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

Tabelle 4-393: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	594 (99,5)	1 (0,2)	2 (0,3)	0 (0,0)	0,5637

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-394: Ergebnisse für „Medikationsfehler“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	1 (0,2)	618	2 (0,3)	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Medikationsfehler“ (RR: 1,71 [1,00;2,92]; p = 0,0435).

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Medikationsfehler“ (RR: 1,71 [1,02;2,86]; p = 0,0369).

NN1250-3668

Es zeigte sich in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Medikationsfehler“ (RR: 0,51 [0,10;2,63]; p = 0,5302).

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Medikationsfehler“ (RR: 0,99 [0,06;15,79]; 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.

4.3.1.3.1.10.6.1 Meta-Analyse zum Endpunkt „Medikationsfehler“

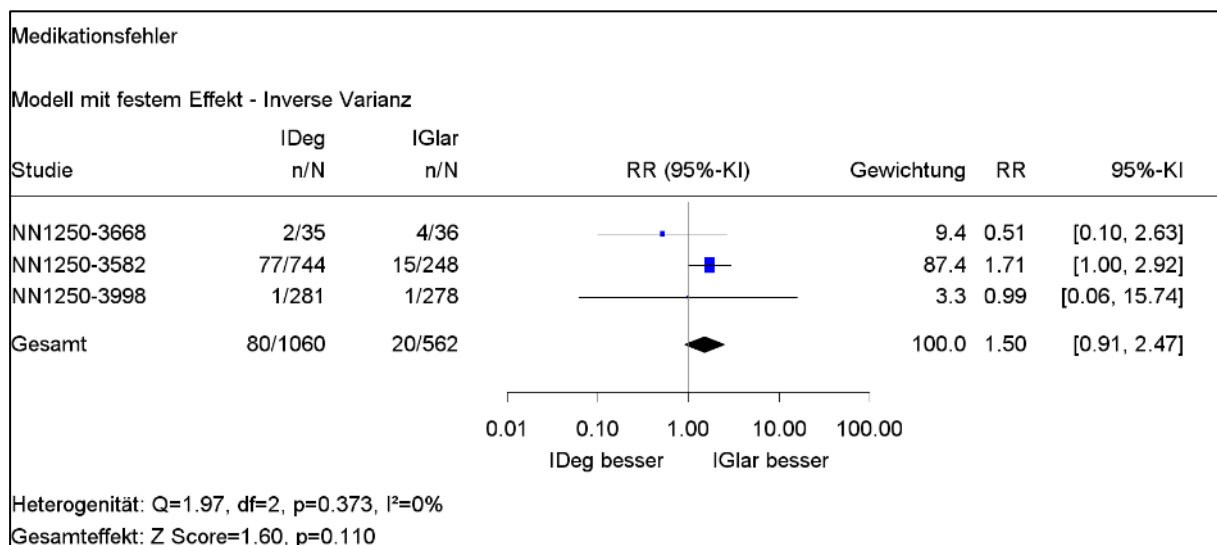


Abbildung 122: Meta-Analyse zum Endpunkt „Medikationsfehler“

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 = 0,373) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Medikationsfehler“ (RR: 1,50 [0,91;2,47]; $p = 0,110$).

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 4-395: Operationalisierung von „Diabetische Retinopathie“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Diabetische Retinopathie. • Kodierung: Diabetische Retinopathien wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-I.7 • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	Analog zur Studie NN1250-3582

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 4-396: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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 „Diabetische Retinopathie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3582

Tabelle 4-397: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	26 (3,5)	248	13 (5,2)	0,67 [0,35;1,28]	0,65 [0,33;1,29]	-0,02 [-0,05;0,01]	0,2564 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-398: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	41 (5,5)	248	19 (7,7)	0,72 [0,43;1,22]	0,70 [0,40;1,24]	-0,02 [-0,06;0,02]	0,2207 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-399: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	1 (2,9)	36	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,03 [-0,03;0,08]	0,3632 [♠]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♠: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-400: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	4 (4,1)	96	4 (4,2)	0,99 [0,25;3,84]	0,99 [0,24;4,07]	-0,00 [-0,06;0,06]	1,0000 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ♠: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-401: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	1 (0,4)	278	3 (1,1)	0,33 [0,03;3,16]	0,33 [0,03;3,18]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,3718 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-402: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	2 (0,6)	360	5 (1,4)	0,40 [0,08;2,05]	0,40 [0,08;2,06]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,4508 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-403: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlar	
559	467 (98,9)	1 (0,2)	4 (0,8)	0 (0,0)	0,1797
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 4-404: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	1 (0,2)	491	4 (0,8)	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis					

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

Tabelle 4-405: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlär	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlär	
720	589 (98,7)	1 (0,2)	7 (1,2)	0 (0,0)	0,0339

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-406: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlär		IDeg vs. IGlär	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	1 (0,2)	618	7 (1,1)	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Diabetische Retinopathie“ (RR: 0,67 [0,35;1,28]; p = 0,2564).

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Diabetische Retinopathie“ (RR: 0,72 [0,43;1,22]; p = 0,2207).

NN1250-3668

Es zeigte sich in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Diabetische Retinopathie“ (RR nicht berechenbar; p = 0,3632).

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Diabetische Retinopathie“ (RR: 0,33 [0,03;3,16]; p = 0,3718).

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“

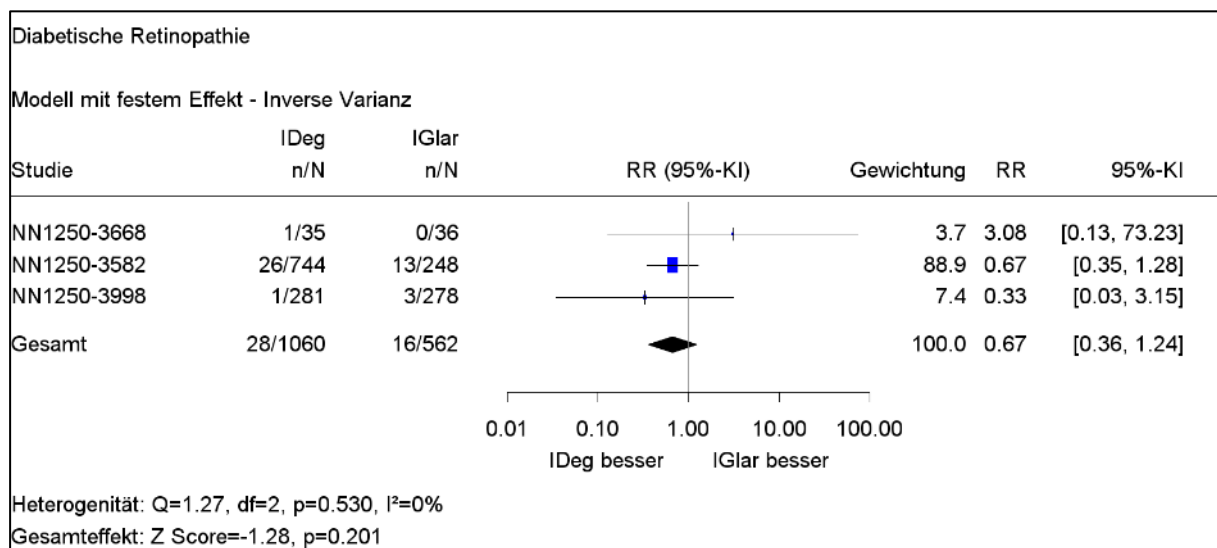


Abbildung 123: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diabetische Retinopathie“

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 = 0,530) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Diabetische Retinopathie“ (RR: 0,67 [0,36;1,24]; $p = 0,201$).

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 4-407: Operationalisierung von „Periphere Neuropathie“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Periphere Neuropathie. • Kodierung: Periphere Neuropathien wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-I.8 • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	Analog zur Studie NN1250-3582

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 4-408: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Periphere Neuropathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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 „Periphere Neuropathie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3582

Tabelle 4-409: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	35 (4,7)	248	15 (6,0)	0,78 [0,43;1,40]	0,77 [0,41;1,43]	-0,01 [-0,05;0,02]	0,4041 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-410: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	38 (5,1)	248	17 (6,9)	0,75 [0,43;1,30]	0,73 [0,41;1,32]	-0,02 [-0,05;0,02]	0,3358 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-411: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	1 (2,9)	36	1 (2,8)	1,03 [0,07;15,81]	1,03 [0,06;17,13]	0,00 [-0,08;0,08]	1,0000 [‡]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ‡: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-412: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	5 (5,2)	96	2 (2,1)	2,47 [0,49;12,44]	2,55 [0,48;13,50]	0,03 [-0,02;0,08]	0,4445 [#]

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ‡: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-413: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	4 (1,4)	278	7 (2,5)	0,57 [0,17;1,92]	0,56 [0,16;1,94]	-0,01 [-0,03;0,01]	0,3816 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-414: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	5 (1,4)	360	10 (2,8)	0,50 [0,17;1,45]	0,49 [0,17;1,46]	-0,01 [-0,03;0,01]	0,2966 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-415: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlar	
559	457 (96,8)	6 (1,3)	9 (1,9)	0 (0,0)	0,4386
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 4-416: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	6 (1,2)	491	10 (2,0)	0,58 [0,21;1,63]	0,3012
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis					

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

Tabelle 4-417: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	581 (97,3)	6 (1,0)	10 (1,7)	0 (0,0)	0,3173

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-418: Ergebnisse für „Periphere Neuropathie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	6 (0,9)	618	11 (1,8)	0,53 [0,19;1,46]	0,2189

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Periphere Neuropathie“ (RR: 0,78 [0,43;1,40]; p = 0,4041).

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Periphere Neuropathie“ (RR: 0,75 [0,43;1,30]; p = 0,3358).

NN1250-3668

Es zeigte sich in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Periphere Neuropathie“ (RR: 1,03 [0,07;15,81]; p = 1,0000).

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Es zeigte sich in der Monotherapie-Metformin-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Periphere Neuropathie“ (RR: 0,57 [0,17;1,92]; p = 0,3816).

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“

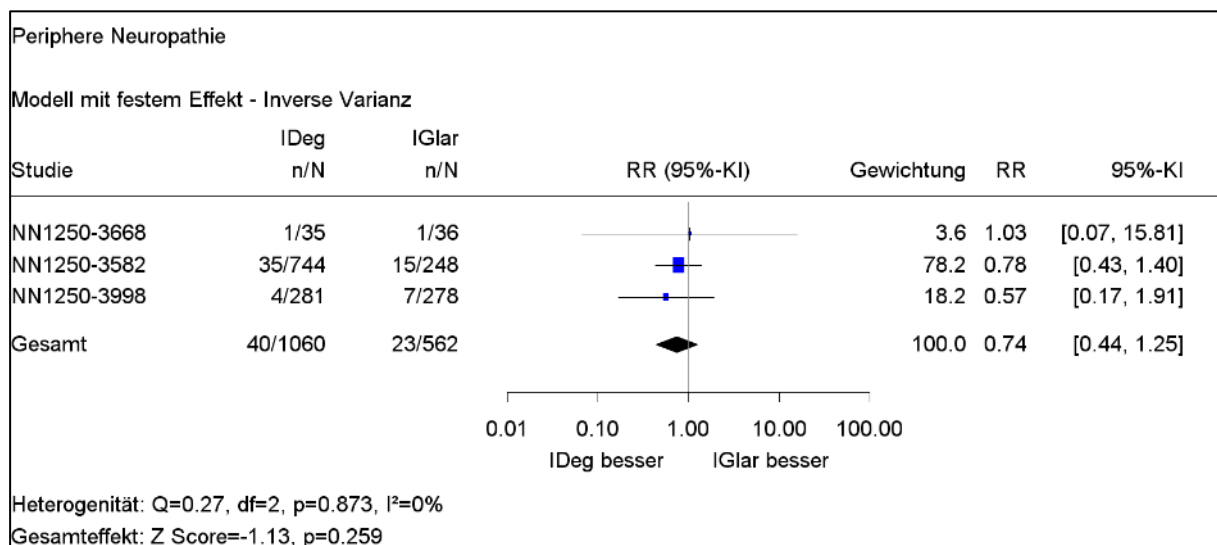


Abbildung 124: Meta-Analyse zum Endpunkt „Periphere Neuropathie“

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 = 0,873) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Periphere Neuropathie“ (RR: 0,74 [0,44;1,25]; $p = 0,259$).

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 4-419: Operationalisierung von „Hyperglykämie“

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	<ul style="list-style-type: none"> • Post-hoc ausgewertete unerwünschte Ereignisse bezüglich Hyperglykämie. • Kodierung: Hyperglykämien wurden nach der Version 19.0 des MedDRA kodiert. • Es wurden folgende MedDRA Preferred Terms berücksichtigt: Aus Gründen der Lesbarkeit siehe Anhang 4-I.9 • Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-267.
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3668	Analog zur Studie NN1250-3582
NN1250-3998	Analog zur Studie NN1250-3582

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 4-420: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN1250-3998	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN1250-3582

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.

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

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.

NN1250-3668

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.

NN1250-3998

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. 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 „Hyperglykämie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

NN1250-3582

Tabelle 4-421: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	5 (0,7)	248	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [0,00;0,01]	0,3395 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Tabelle 4-422: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
744	8 (1,1)	248	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,01 [0,00;0,02]	0,2121 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3668

Tabelle 4-423: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
35	0 (0,0)	36	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-424: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Subpopulation)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
97	0 (0,0)	96	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
#: Exakter Test nach Fisher; ꞛ: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-425: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	1 (0,4)	278	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,00 [-0,00;0,01]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Tabelle 4-426: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	1 (0,3)	360	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,00 [-0,00;0,01]	0,4993 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).							
#: Exakter Test nach Fisher; ¶: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

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

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-427: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGlar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGlar	
559	470 (99,6)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	1,0000
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 4-428: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	1 (0,2)	491	1 (0,2)	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis					

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

Tabelle 4-429: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	595 (99,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	1,0000

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-430: Ergebnisse für „Hyperglykämie“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGLar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	1 (0,2)	618	1 (0,2)	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

NN1250-3582

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Hyperglykämie“ (RR nicht berechenbar; $p = 0,3395$).

NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Es zeigte sich in der CSR-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Hyperglykämie“ (RR nicht berechenbar; $p = 0,2121$).

NN1250-3668

Es traten in der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation weder unter Insulin degludec noch unter Insulin glargin Hyperglykämien auf.

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Es zeigte sich in der Monotherapie-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“

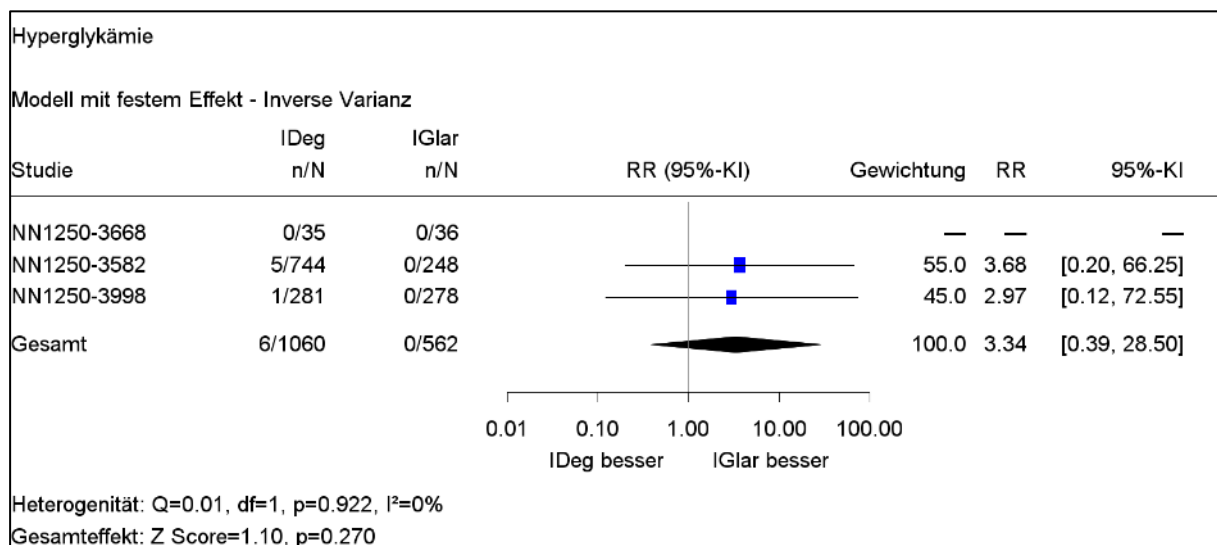


Abbildung 125: Meta-Analyse zum Endpunkt „Hyperglykämie“

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 = 0,922) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Hyperglykämie“ (RR: 3,34 [0,39;28,50]; $p = 0,270$).

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 4-431: Übersicht zu untersuchten Subgruppenmerkmalen sowie Begründung für Trennpunkte

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals	Begründung für die Wahl der Trennpunkte
Alter	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre 	(ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [59].
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	-
HbA _{1c} -Kategorie	<ul style="list-style-type: none"> • < 8 % • ≥ 8 % 	Vorschlag IQWiG bezüglich Subgruppenanalysen basierend auf HbA _{1c} -Ausgangswerten [60]
Rasse	<ul style="list-style-type: none"> • 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 [61] und in [62] 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 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Europa • Nicht-Europa 	
OECD-Land ^a	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 	
Antidiabetische Behandlung zum Screening	<p><u>NN1250-3668:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin-naiv • Basalinsulin-Monotherapie • Basalinsulin + ≥ 1 OAD • Andere Insulintherapie <p><u>NN1250-3582/-3667:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Basal-Bolus Therapieregime zum Screening <ul style="list-style-type: none"> ○ Ja ○ Nein • Insulintherapieregime zum Screening <ul style="list-style-type: none"> ○ Basal-Bolus Therapieregime ○ Mischinsulin ± OAD ○ Basalinsulin ± OAD ○ Bolusinsulin ± OAD 	Abbildung der Krankheits schwere bzw. des Krankheitsstadiums gemäß Dossievorlage. Die Wahl der Trennpunkte ist angelehnt an die Angaben zur Vortherapie im jeweiligen Studienbericht.

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals	Begründung für die Wahl der Trennpunkte
	<u>NN1250-3998:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Basalinsulin-Therapieregime zum Screening^b <ul style="list-style-type: none"> ○ Basalinsulin-Monotherapie ○ Basalinsulin + ≥ 1 OAD • Basalinsulin Injektionshäufigkeit zum Screening <ul style="list-style-type: none"> ○ Basalinsulin 1x täglich ○ Basalinsulin 2x täglich 	
<p>a: Nicht für die Studie NN1250-3998, da diese nur in den USA durchgeführt wurde.</p> <p>b: Im Rahmen der Meta-Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.3) vereinheitlicht bezeichnet als „Antidiabetische Behandlung zum Screening“.</p>		

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 NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Tabelle 4-432: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3582 (CSR-Population) (Teil 1)

Subgruppenmerkmal	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	0,3114	0,6336	0,4703	0,9169	0,7458	0,6212	0,8474
Geschlecht	0,5925	0,7269	0,5340	0,9598	0,2205	0,8182	0,6219
Rasse	0,2605	0,2464	0,1644	0,8738	0,7098	0,6406	0,3645
Region	0,7564	0,3486	0,1812	0,5352	0,3087	0,3670	0,8635
OECD-Land	0,0578	0,7299	0,2498	0,1310	0,0076*	0,0166*	0,4584
HbA_{1c}-Kategorie	0,1958	0,8369	0,3253	0,3367	0,4275	0,0666	0,0146*
Basal-Bolus Therapieregime zum Screening	0,2993	0,0728	0,4135	0,2503	0,4113	0,6917	0,1087
Insulintherapieregime zum Screening	0,2764	0,1508	0,5122	0,0281*	0,0362*	0,2104	0,0539
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.							

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

Tabelle 4-433: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3582 (CSR-Population) (Teil 2)

Subgruppenmerkmal	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	0,4106	0,2799	0,9127	0,8677	0,5812	0,3415	0,0801	Not est.
Geschlecht	0,4361	0,9761	0,5122	0,4780	0,9981	0,8474	0,5133	Not est.
Rasse	0,6356	0,7898	0,2399	0,2552	0,2929	0,5911	0,4369	Not est.
Region	0,9805	0,5916	0,7068	0,2574	0,7865	0,5057	0,1004	Not est.
OECD-Land	0,9482	0,0732	0,6017	0,6192	0,7402	0,0891	0,3624	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,4810	0,5545	0,4096	0,5165	0,3705	0,5509	0,8572	Not est.
Basal-Bolus Therapieregime zum Screening	0,1484	0,2469	0,6250	0,3671	0,3782	0,1901	0,2019	Not est.
Insulintherapieregime zum Screening	0,3479	0,3265	0,7980	Not est.	0,6223	0,2365	0,6979	Not est.
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.								

Tabelle 4-434: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3582 (CSR-Population) (Teil 3)

Subgruppenmerkmal	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Allergische Reaktion	Reaktionen an der Injektionsstelle	Lipodystrophie	Peripheres Ödem
Alter	0,7092	0,2867	0,4413	0,3570	0,7452	0,1123	0,8559
Geschlecht	0,8917	0,9349	0,1940	0,6574	0,4074	0,1162	0,3142
Rasse	0,9174	0,7168	0,9580	0,1124	0,2875	Not est.	0,8298
Region	0,1112	0,0606	0,9451	0,5321	0,3354	Not est.	0,2144
OECD-Land	0,8342	0,4779	0,3455	0,5230	0,5763	Not est.	0,1197
HbA_{1c}-Kategorie	0,6472	0,4364	0,9069	0,2308	0,3615	0,1021	0,6763
Basal-Bolus Therapieregime zum Screening	0,7897	0,7750	0,4164	0,6721	0,3839	0,2723	0,5312
Insulintherapieregime zum Screening	0,7904	0,6192	0,7244	0,5777	0,7283	0,5375	0,5779
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.							

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

Tabelle 4-435: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3582 (CSR-Population) (Teil 4)

Subgruppenmerkmal	Neoplasien	Medikationsfehler	Diabetische Retinopathie	Periphere Neuropathie	Hyperglykämie
Alter	0,4184	0,4155	0,6117	0,4714	Not est.
Geschlecht	0,3796	0,7514	0,1750	0,4545	Not est.
Rasse	0,8385	0,0656	0,1118	0,3627	Not est.
Region	0,2234	0,2112	0,6267	0,4573	Not est.
OECD-Land	0,1659	0,2116	0,4625	0,7649	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,8601	0,9481	0,3099	0,2777	Not est.
Basal-Bolus Therapieregime zum Screening	0,9550	0,2730	0,6436	0,4849	Not est.
Insulintherapieregime zum Screening	0,8532	0,5431	0,9072	0,6298	Not est.
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.					

**4.3.1.3.2.2 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen
Effektmodifikation für die Studie NN1250-3582 (CSR-Population)**

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

Tabelle 4-436: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Subgruppe	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]	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	744	72,05 (18,2)	75,19 (18,9)	3,02 (0,67)	248	72,43 (17,5)	74,62 (19,5)	2,88 (1,15)	0,14 [-2,48;2,75]; 0,9187	0,03 [-0,13;0,19]	
Insulintherapieregime zum Screening											0,0281*
Basal-Bolusinsulin	381	71,22 (17,7)	74,37 (19,1)	Not est.	127	72,69 (17,3)	75,14 (20,2)	Not est.	-1,00 [-4,65;2,65]; 0,5905	-0,04 [-0,26;0,18]	
Mischinsulin ± OAD	181	70,4 (18,7)	76,85 (19)	Not est.	61	69,95 (17,3)	70,05 (18,9)	Not est.	6,43 [1,23;11,62]; 0,0153	0,36 [0,04;0,68]	
Basalinsulin ± OAD	154	76,87 (18,6)	76,33 (17,6)	Not est.	56	75,58 (17,8)	79,66 (17)	Not est.	-4,75 [-10,42;0,93]; 0,1012	-0,19 [-0,54;0,16]	
Bolusinsulin ± OAD	28	69,1 (16,8)	69,6 (20,3)	Not est.	4	63,75 (18,4)	63,75 (21,7)	Not est.	2,36 [-14,99;19,72]; 0,7895	0,28 [-0,78;1,34]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).											
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten											

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Insulintherapieregime zum Screening“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

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

Die Effektschätzer der Subgruppen „Mischinsulin ± OAD“ und „Bolusinsulin ± OAD“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppen „Basal-Bolusinsulin“ und „Basalinsulin ± OAD“ nicht. Der Behandlungsunterschied in den Subgruppen „Basal-Bolusinsulin“ und „Basalinsulin ± OAD“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-437: Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Psychologische Gesundheit)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Subgruppe	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]	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	744	75,87 (17,3)	80,89 (17,3)	5,14 (0,61)	248	73,67 (18,7)	79,94 (18,1)	5,26 (1,06)	-0,12 [-2,52;2,29]; 0,9237	0,05 [-0,11;0,21]	
OECD-Land											0,0076*
Ja	576	76,76 (17,3)	80,77 (16,8)	4,06 (0,77)	189	75,11 (19,2)	81,88 (18)	6,09 (1,27)	-2,03 [-4,81;0,75]; 0,1522	-0,07 [-0,25;0,12]	
Nein	168	73,29 (16,9)	81,25 (18,6)	8,32 (1,48)	59	69,58 (17)	74,39 (17,4)	2,92 (2,28)	5,40 [0,65;10,14]; 0,0258	0,37 [0,06;0,69]	
Insulintherapieregime zum Screening											0,0362*
Basal-Bolusinsulin	381	75,88 (17,5)	80,68 (17,6)	Not est.	127	75,55 (19,3)	80,08 (19)	Not est.	0,46 [-2,91;3,82]; 0,7900	0,03 [-0,19;0,26]	
Mischinsulin ± OAD	181	75,08 (17,5)	82,27 (16,5)	Not est.	61	70 (17,8)	74,5 (17,9)	Not est.	4,78 [0,05;9,52]; 0,0476	0,46 [0,14;0,78]	
Basalinsulin ± OAD	154	77,53 (17,1)	79,74 (17,3)	Not est.	56	74,39 (18,9)	86,01 (14,9)	Not est.	-7,36 [-12,58;-2,14]; 0,0057	-0,37 [-0,72;-0,03]	
Bolusinsulin ± OAD	28	72,39 (13,3)	80,8 (17,3)	Not est.	4	66,41 (11,2)	79,02 (10,6)	Not est.	-0,35 [-16,19;15,49]; 0,9654	0,10 [-0,95;1,16]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).											

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

Subgruppe	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]	p-Wert Interaktion
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten											

Bezüglich der Subgruppenmerkmale „OECD-Land“ und „Insulintherapieregime zum Screening“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation. Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

OECD-Land

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 klinisch relevant (Hedges' g: 0,37 [0,06;0,69]). Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Insulintherapieregime zum Screening

Die Effektschätzer der Subgruppen „Basalinsulin ± OAD“ und „Bolusinsulin ± OAD“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppen „Basal-Bolusinsulin“ und „Mischinsulin ± OAD“ nicht. Der Behandlungsunterschied in den Subgruppen „Basal-Bolusinsulin“ und „Mischinsulin ± OAD“ war jedoch nicht statistisch signifikant bzw. nicht klinisch relevant (Hedges' g: 0,46 [0,14;0,78]). Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

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

Tabelle 4-438: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Subgruppe	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]	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	744	47,89 (11,2)	49,2 (10,3)	1,21 (0,34)	248	48,72 (10,6)	48,63 (10,6)	0,29 (0,59)	0,92 [-0,42;2,26]; 0,1761	0,06 [-0,10;0,21]	
OECD-Land											0,0166*
Ja	576	48,95 (10,9)	49,45 (10,5)	0,40 (0,43)	189	49,86 (10,5)	49,93 (10,4)	0,46 (0,70)	-0,06 [-1,60;1,49]; 0,9441	-0,05 [-0,23;0,14]	
Nein	168	44,79 (11,3)	48,46 (9,8)	3,60 (0,83)	59	45,49 (10,3)	44,97 (10,6)	-0,19 (1,25)	3,78 [1,15;6,41]; 0,0048	0,35 [0,04;0,66]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).											
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten											

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „OECD-Land“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

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 statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-439: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

Subgruppe	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]	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	744	45,25 (9,25)	44,86 (9,67)	-0,35 (0,28)	248	44,53 (8,89)	44,15 (9,68)	-0,64 (0,48)	0,28 [-0,80;1,37]; 0,6091	0,07 [-0,08;0,23]	
HbA_{1c}-Kategorie											0,0146*
< 8 %	301	45,31 (9,66)	44,5 (10,2)	-0,54 (0,44)	92	43,31 (9,58)	43,83 (9,64)	0,10 (0,78)	-0,64 [-2,39;1,11]; 0,4752	0,07 [-0,19;0,32]	
≥ 8 %	443	45,2 (8,97)	45,11 (9,32)	-0,23 (0,36)	156	45,27 (8,39)	44,35 (9,73)	-1,09 (0,61)	0,86 [-0,52;2,25]; 0,2231	0,08 [-0,12;0,28]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).											
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten											

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.

4.3.1.3.2.3 Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Tabelle 4-440: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3667 (CSR-Population) (Teil 1)

Subgruppenmerkmal	Anzahl der Todesfälle	Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE)	Änderung des HbA _{1c} -Wertes
Alter	0,3161	0,9768	0,5388
Geschlecht	0,6532	0,3560	0,8303
Rasse	0,3581	0,8175	0,1781
Region	0,7245	0,2200	0,2855
OECD-Land	0,0240*	0,9880	0,4776
HbA_{1c}-Kategorie	0,4577	0,2625	0,6554
Basal-Bolus Therapieregime zum Screening	0,2228	0,3448	0,6100
Insulintherapieregime zum Screening	0,2456	0,6955	0,8645
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.			

Tabelle 4-441: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3667 (CSR-Population) (Teil 2)

Subgruppenmerkmal	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	0,3359	0,1488	0,6628	0,7071	0,5186	0,1898	0,0674	Not est.
Geschlecht	0,3103	0,7936	0,7064	0,4896	0,7577	0,9564	0,4622	Not est.
Rasse	0,7161	0,8394	0,3055	0,2799	0,3700	0,6596	0,3699	Not est.
Region	0,6555	0,9700	0,7421	0,1527	0,9451	0,7469	0,0869	Not est.
OECD-Land	0,7767	0,3023	0,5363	0,6743	0,6136	0,3050	0,3772	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,6018	0,4087	0,3190	0,3544	0,6833	0,3802	0,7843	Not est.
Basal-Bolus Therapieregime zum Screening	0,1304	0,3261	0,4399	0,2037	0,2761	0,2237	0,1736	Not est.
Insulintherapieregime zum Screening	0,2143	0,1748	0,6857	Not est.	0,3626	0,1363	0,6425	Not est.
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.								

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

Tabelle 4-442: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3667 (CSR-Population) (Teil 3)

Subgruppenmerkmal	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Allergische Reaktion	Reaktionen an der Injektionsstelle	Lipodystrophie	Peripheres Ödem
Alter	0,4849	0,2303	0,4062	0,3496	0,9282	0,1123	0,2927
Geschlecht	0,6594	0,4602	0,2333	0,9153	0,6056	0,1162	0,7349
Rasse	0,9390	0,7279	0,9179	0,6649	0,3903	Not est.	0,6515
Region	0,1846	0,0183*	0,9542	0,4326	0,6310	Not est.	0,2800
OECD-Land	0,3774	0,1959	0,2732	0,3211	0,5589	Not est.	0,3050
HbA_{1c}-Kategorie	0,7114	0,1012	0,7308	0,2395	0,4454	0,1021	0,9475
Basal-Bolus Therapieregime zum Screening	0,6534	0,9750	0,4057	0,8973	0,5741	0,2723	0,1099
Insulintherapieregime zum Screening	0,8254	0,5868	0,7887	0,7899	0,8195	0,5375	0,1551
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.							

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

Tabelle 4-443: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3667 (CSR-Population) (Teil 4)

Subgruppenmerkmal	Neoplasien	Medikationsfehler	Diabetische Retinopathie	Periphere Neuropathie	Hyperglykämie
Alter	0,9346	0,2770	0,7761	0,4360	Not est.
Geschlecht	0,5736	0,6247	0,0745	0,6558	Not est.
Rasse	0,9374	0,0664	0,0392*	0,5189	Not est.
Region	0,1321	0,4376	0,3505	0,8487	Not est.
OECD-Land	0,0842	0,2133	0,4208	0,7043	Not est.
HbA _{1c} -Kategorie	0,9621	0,8096	0,3008	0,4511	Not est.
Basal-Bolus Therapieregime zum Screening	0,7317	0,3799	0,7997	0,3182	Not est.
Insulintherapieregime zum Screening	0,8682	0,6443	0,5899	0,5806	Not est.
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.					

**4.3.1.3.2.4 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen
Effektmodifikation für die Studie NN1250-3667 (CSR-Population)**

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

Tabelle 4-444: Subgruppenanalysen für „Anzahl der Todesfälle“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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	744	11 (1,5)	248	2 (0,8)	1,83 [0,41;8,21]	1,85 [0,41;8,39]	0,01 [-0,01;0,02]	0,5358 [#]	
OECD-Land									0,0240*
Ja	576	9 (1,6)	189	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,02 [0,01;0,03]	0,1222 [#]	
Nein	168	2 (1,2)	59	2 (3,4)	0,35 [0,05;2,44]	0,34 [0,05;2,49]	-0,02 [-0,07;0,03]	0,2777 [#]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).									
*: 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.

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.

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

Tabelle 4-445: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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	744	138 (18,5)	248	53 (21,4)	0,87 [0,65;1,15]	0,84 [0,59;1,20]	-0,03 [-0,09;0,03]	0,3525 [#]	
Region									0,0183*
Europa	317	49 (15,5)	107	28 (26,2)	0,59 [0,39;0,89]	0,52 [0,30;0,87]	-0,11 [-0,20;-0,01]	0,0196 [#]	
Nicht-Europa	427	89 (20,8)	141	25 (17,7)	1,18 [0,79;1,75]	1,22 [0,75;2,00]	0,03 [-0,04;0,11]	0,4682 [#]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).									
*: 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.

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.

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

Tabelle 4-446: Subgruppenanalysen für „Diabetische Retinopathie“ aus Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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	744	41 (5,5)	248	19 (7,7)	0,72 [0,43;1,22]	0,70 [0,40;1,24]	-0,02 [-0,06;0,02]	0,2207 [#]	
Rasse									0,0392 [*]
Weiß	619	34 (5,5)	203	19 (9,4)	0,59 [0,34;1,01]	0,56 [0,31;1,01]	-0,04 [-0,08;0,01]	0,0685 [#]	
Nicht-weiß	125	7 (5,6)	45	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,06 [0,02;0,10]	0,1916 [#]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).									
*: 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“ war zwar nicht berechenbar, jedoch waren die Ereigniszahlen gering und 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 NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Tabelle 4-447: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) (Teil 1)

Subgruppenmerkmal	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 (Summscore psychisches Wohlbefinden)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summscore körperliches Wohlbefinden)
Alter	Not est.	Not est.	0,0531	0,3650	0,4357	0,6639	0,7856
Geschlecht	Not est.	Not est.	0,1024	0,1535	0,2485	0,5007	0,7597
Rasse	Not est.	Not est.	0,0647	0,5464	0,6563	0,0119*	0,0301*
Region	Not est.	Not est.	0,5860	0,8223	0,7021	0,6022	0,3070
OECD-Land	Not est.	Not est.	0,6783	0,1891	0,1087	0,0091*	0,8157
HbA_{1c}-Kategorie	Not est.	Not est.	0,4667	0,4958	0,6045	0,2131	0,3877
Antidiabetische Behandlung zum Screening	Not est.	Not est.	0,8738	0,9425	0,7122	0,1676	0,5356
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.							

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

Tabelle 4-448: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) (Teil 2)

Subgruppenmerkmal	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 nachts (nicht-adjustierte Auswertung)	Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nachts (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	0,9787	Not est.	0,3667	Not est.	0,4298	0,2924	Not est.	Not est.
Geschlecht	0,0291*	0,0070*	0,2661	Not est.	0,0486*	0,0081*	Not est.	Not est.
Rasse	0,2272	Not est.	0,6424	Not est.	0,0786	Not est.	Not est.	Not est.
Region	0,4593	0,1991	0,2359	Not est.	0,5596	0,1156	Not est.	Not est.
OECD-Land	0,4618	0,0379*	0,4266	Not est.	0,6378	0,0387*	Not est.	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,5862	Not est.	0,5586	Not est.	0,5527	Not est.	Not est.	Not est.
Antidiabetische Behandlung zum Screening	0,8356	Not est.	0,0830	Not est.	0,8233	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 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.								

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

Tabelle 4-449: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) (Teil 3)

Subgruppenmerkmal	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Allergische Reaktion	Reaktionen an der Injektionsstelle	Lipodystrophie	Peripheres Ödem
Alter	0,6214	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.
Geschlecht	0,9752	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.
Rasse	0,3356	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.
Region	0,3051	Not est.	Not est.	Not est.	0,3942	Not est.	Not est.
OECD-Land	0,5394	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,1071	Not est.	Not est.	Not est.	0,3494	Not est.	Not est.
Antidiabetische Behandlung zum Screening	0,2119	Not est.	Not est.	Not est.	0,0447*	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 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.							

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

Tabelle 4-450: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) (Teil 4)

Subgruppenmerkmal	Neoplasien	Medikationsfehler	Diabetische Retinopathie	Periphere Neuropathie	Hyperglykämie
Alter	Not est.	Not est.	Not est.	0,1432	Not est.
Geschlecht	Not est.	0,1145	Not est.	0,1941	Not est.
Rasse	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.
Region	Not est.	0,1016	Not est.	Not est.	Not est.
OECD-Land	Not est.	0,0579	Not est.	Not est.	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	Not est.	0,5866	Not est.	Not est.	Not est.
Antidiabetische Behandlung zum Screening	Not est.	0,3418	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 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.					

4.3.1.3.2.6 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Tabelle 4-451: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	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]	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	35	43,23 (13,3)	46,89 (10)	2,91 (1,56)	36	44,49 (12,7)	47,89 (10,6)	3,60 (1,56)	-0,69 [-5,11;3,73]; 0,7576	-0,10 [-0,60;0,41]	
Rasse											0,0119*
Weiß	33	43 (13,5)	47,35 (9,9)	3,48 (1,57)	34	45,08 (13)	48,32 (10,8)	3,57 (1,61)	-0,08 [-4,55;4,38]; 0,9701	-0,09 [-0,61;0,42]	
Nicht-weiß	2	49,97 (NA)	33,68 (NA)	-12,6 (8,54)	2	36,31 (0,81)	41,64 (1,35)	3,13 (9,21)	-15,8 [-41,46;9,91]; 0,2254	Not est.	
OECD-Land											0,0091*
Ja	17	46,74 (11)	44,97 (10,8)	-1,16 (2,28)	21	49,01 (9,18)	52,41 (9,1)	6,18 (2,06)	-7,34 [-13,26;-1,42]; 0,0156	-0,73 [-1,44;-0,03]	
Nein	18	39,73 (14,8)	48,82 (9,22)	6,96 (2,23)	15	38,59 (14,6)	41,63 (9,47)	0,15 (2,42)	6,81 [0,45;13,17]; 0,0360	0,75 [-0,02;1,52]	
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).											
*: 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

Die Effektschätzer der Subgruppen „Weiß“ und „Nicht-weiß“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

OECD-Land

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 klinisch relevant (Hedges' g : 0,75 [-0,02;1,52]). Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-452: Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Subgruppe	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]	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	35	44,87 (8,62)	46,44 (8,8)	1,33 (0,97)	36	47,4 (7,67)	47,56 (7,75)	0,31 (0,96)	1,02 [-1,73;3,76]; 0,4637	-0,13 [-0,64;0,37]	
Rasse											0,0301*
Weiß	33	44,73 (8,74)	46,26 (8,9)	1,19 (0,97)	34	47,56 (7,89)	47,58 (8,01)	0,09 (0,99)	1,10 [-1,67;3,87]; 0,4327	-0,15 [-0,67;0,36]	
Nicht-weiß	2	49,02 (NA)	51,69 (NA)	3,07 (5,22)	2	45,24 (4,2)	47,24 (1,68)	4,48 (5,56)	-1,41 [-16,89;14,07]; 0,8569	Not est.	
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).											
*: 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 jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-453: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

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	35	8 (22,9)	36	8 (22,2)	1,03 [0,43;2,44]	1,04 [0,34;3,16]	0,01 [-0,19;0,20]	1,0000 [#]	
Geschlecht									0,0291*
Männlich	20	2 (10,0)	17	5 (29,4)	0,34 [0,08;1,53]	0,27 [0,04;1,61]	-0,19 [-0,45;0,06]	0,1644 [‡]	
Weiblich	15	6 (40,0)	19	3 (15,8)	2,53 [0,76;8,49]	3,56 [0,71;17,76]	0,24 [-0,06;0,54]	0,1454 [‡]	
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).									
*: 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 „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.

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

Tabelle 4-454: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

Subgruppe	IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar		
	N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	35	47	16,39	36	31	17,04	1,01 [0,13;8,08]	0,9917	
Geschlecht									0,0070*
Männlich	20	12	9,06	17	21	8,33	0,15 [0,02;1,29]	0,0841	
Weiblich	15	35	7,33	19	10	8,71	14,37 [1,15;179,8]	0,0387	
OECD-Land									0,0379*
Ja	17	12	7,95	21	20	9,99	0,23 [0,03;2,11]	0,1961	
Nein	18	35	8,44	15	11	7,04	8,30 [0,64;107,3]	0,1050	
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).									
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Bezüglich der Subgruppenmerkmale „Geschlecht“ und „OECD-Land“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Geschlecht

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.

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 statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-455: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; nicht-adjustierte Auswertung)

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	35	8 (22,9)	36	13 (36,1)	0,63 [0,30;1,34]	0,52 [0,18;1,49]	-0,13 [-0,34;0,08]	0,2997 [#]	
Geschlecht									0,0486*
Männlich	20	2 (10,0)	17	7 (41,2)	0,24 [0,06;1,02]	0,16 [0,03;0,91]	-0,31 [-0,58;-0,04]	0,0309 [‡]	
Weiblich	15	6 (40,0)	19	6 (31,6)	1,27 [0,51;3,14]	1,44 [0,35;5,95]	0,08 [-0,24;0,41]	0,7241 [#]	
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).									
*: 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.

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

Tabelle 4-456: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

Subgruppe	IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar		
	N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	35	48	16,39	36	45	17,04	0,58 [0,11;3,12]	0,5292	
Geschlecht									0,0081*
Männlich	20	12	9,06	17	31	8,33	0,11 [0,02;0,75]	0,0241	
Weiblich	15	36	7,33	19	14	8,71	4,70 [0,62;35,60]	0,1344	
OECD-Land									0,0387*
Ja	17	12	7,95	21	30	9,99	0,17 [0,03;1,16]	0,0705	
Nein	18	36	8,44	15	15	7,04	3,29 [0,40;26,92]	0,2666	
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelten Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).									
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Bezüglich der Subgruppenmerkmale „Geschlecht“ und „OECD-Land“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Geschlecht

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.

OECD-Land

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.

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

Tabelle 4-457: Subgruppenanalysen für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-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	35	1 (2,9)	36	2 (5,6)	0,51 [0,05;5,42]	0,50 [0,04;5,78]	-0,03 [-0,12;0,07]	0,6805 [‡]	
Antidiabetische Behandlung zum Screening									0,0447*
Insulin-naiv	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	
Basalinsulin Monotherapie	8	0 (0,0)	6	2 (33,3)	Not est.	Not est.	-0,33 [-0,71;0,04]	0,0803 [‡]	
Basalinsulin + \geq 1 OAD	26	1 (3,8)	29	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,04 [-0,04;0,11]	0,3546 [‡]	
Andere Insulintherapie	1	0 (0,0)	1	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	
Tabelle enthält Daten der Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). *: 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 „Antidiabetische Behandlung zum Screening“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

In den Subgruppen „Insulin-naiv“ und „Andere Insulintherapie“ traten keine Ereignisse auf. Die Effektschätzer der Subgruppen „Basalinsulin Monotherapie“ und „Basalinsulin + \geq 1 OAD“ waren zwar nicht berechenbar, jedoch waren die Ereigniszahlen gering und der Behandlungsunterschied in diesen Subgruppen 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 NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-458: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1) (Teil 1)

Subgruppenmerkmal	Anzahl der Todesfälle	Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE-3)	Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris)	Änderung des HbA _{1c} - Wertes	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore psychisches Wohlbefinden)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore körperliches Wohlbefinden)
Alter	Not est.	0,6128	Not est.	0,6488	0,6333	0,9244
Geschlecht	Not est.	0,7371	Not est.	0,9084	0,6692	0,8096
Rasse	Not est.	0,2042	Not est.	0,0279*	0,4337	0,4532
HbA_{1c}-Kategorie	Not est.	0,3903	Not est.	0,5327	0,6220	0,9075
Basalinsulin-Therapieregime zum Screening	Not est.	0,1091	Not est.	0,3699	0,7576	0,4267
Basalinsulin Injektionshäufigkeit zum Screening	Not est.	Not est.	Not est.	0,2667	0,1956	0,4060
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.						

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

Tabelle 4-459: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1) (Teil 2)

Subgruppenmerkmal	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 (ADA, EAC-bestätigt) (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)
Alter	0,1228	0,0975	0,6645	0,5180	0,0193*	0,1691	0,3120	Not est.
Geschlecht	0,0246*	0,8941	0,2202	0,4504	0,0168*	0,6390	0,9953	Not est.
Rasse	0,7976	0,1314	0,7569	0,7143	0,9792	0,2049	0,4007	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	0,4193	0,3515	0,4340	0,2858	0,3627	0,9182	0,9725	Not est.
Basalinsulin-Therapieregime zum Screening	0,7159	0,4539	0,9060	0,6069	0,6153	0,6984	0,1885	Not est.
Basalinsulin Injektionshäufigkeit zum Screening	0,0649	0,0926	0,0960	Not est.	0,0318*	0,1315	0,3779	Not est.
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.								

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

Tabelle 4-460: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1) (Teil 3)

Subgruppenmerkmal	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Allergische Reaktion	Reaktionen an der Injektionsstelle
Alter	0,1437	Not est.	0,5570	0,0727	0,2862	0,1659	0,3424
Geschlecht	0,8306	Not est.	0,4846	0,4819	0,4683	0,1733	0,6441
Rasse	0,4332	Not est.	0,9736	0,2351	0,6147	Not est.	0,3709
HbA_{1c}-Kategorie	0,4843	Not est.	0,4396	0,2400	0,3674	0,1977	0,8655
Basalinsulin-Therapieregime zum Screening	0,3320	Not est.	0,6172	0,7260	0,3165	Not est.	0,8211
Basalinsulin Injektionshäufigkeit zum Screening	0,4944	Not est.	0,3412	0,0964	0,6614	Not est.	0,2107
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.							

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

Tabelle 4-461: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1) (Teil 4)

Subgruppenmerkmal	Lipodystrophie	Peripheres Ödem	Neoplasien	Medikationsfehler	Diabetische Retinopathie	Periphere Neuropathie	Hyperglykämie
Alter	Not est.	0,6756	0,5619	0,1659	0,5205	0,1360	Not est.
Geschlecht	Not est.	0,2836	0,4816	Not est.	0,0541	0,3955	Not est.
Rasse	Not est.	0,5937	0,7814	Not est.	0,4931	0,5060	Not est.
HbA_{1c}-Kategorie	Not est.	0,0940	0,8768	0,1192	0,3093	0,0735	Not est.
Basalinsulin-Therapieregime zum Screening	Not est.	0,3094	0,3646	0,1852	0,2898	0,2910	Not est.
Basalinsulin Injektionshäufigkeit zum Screening	Not est.	0,5031	0,4525	Not est.	0,4624	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 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.							

4.3.1.3.2.8 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-462: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Subgruppe	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]	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	281	7,605 (1,12)	7,096 (1,05)	-0,49 (0,05)	278	7,583 (1,08)	6,999 (1,04)	-0,58 (0,05)	0,10 [-0,03;0,23]; 0,1443	0,09 [-0,08;0,27]	
Rasse											0,0279*
Weiß	223	7,577 (1,14)	7,044 (1,04)	-0,53 (0,05)	222	7,549 (1,04)	6,986 (1,03)	-0,58 (0,05)	0,05 [-0,10;0,19]; 0,5132	0,06 [-0,14;0,25]	
Nicht-weiß	58	7,718 (1,07)	7,304 (1,08)	-0,30 (0,11)	56	7,719 (1,23)	7,05 (1,09)	-0,59 (0,11)	0,29 [0,00;0,59]; 0,0483	0,23 [-0,17;0,63]	
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).											
*: 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.

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

Tabelle 4-463: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

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	281	78 (28,0)	278	97 (35,0)	0,80 [0,62;1,02]	0,72 [0,50;1,03]	-0,07 [-0,15;0,01]	0,0828 [#]	
Geschlecht									0,0246*
Männlich	138	29 (21,2)	147	54 (36,7)	0,58 [0,39;0,85]	0,46 [0,27;0,79]	-0,16 [-0,26;-0,05]	0,0042 [#]	
Weiblich	143	49 (34,5)	131	43 (33,1)	1,04 [0,75;1,46]	1,07 [0,64;1,76]	0,01 [-0,10;0,13]	0,8980 [#]	
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).									
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; #: Exakter Test nach Fisher; α: 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.

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

Tabelle 4-464: Subgruppenanalysen für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

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	281	96 (34,4)	278	115 (41,5)	0,83 [0,67;1,03]	0,74 [0,52;1,04]	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,0968 [#]	
Alter									0,0193*
<65 Jahre	184	67 (36,8)	176	64 (36,6)	1,01 [0,77;1,32]	1,01 [0,66;1,55]	0,00 [-0,10;0,10]	1,0000 [#]	
≥65 Jahre	97	29 (29,9)	102	51 (50,0)	0,60 [0,42;0,86]	0,43 [0,24;0,76]	-0,20 [-0,33;-0,07]	0,0058 [#]	
Geschlecht									0,0168*
Männlich	138	34 (24,8)	147	61 (41,5)	0,60 [0,42;0,85]	0,47 [0,28;0,77]	-0,17 [-0,27;-0,06]	0,0037 [#]	
Weiblich	143	62 (43,7)	131	54 (41,5)	1,05 [0,80;1,39]	1,09 [0,67;1,77]	0,02 [-0,10; 0,14]	0,8062 [#]	
Basalinsulin Injektionshäufigkeit zum Screening									0,0318*
Basalinsulin 1x täglich	235	87 (37,3)	222	90 (40,7)	0,92 [0,73;1,15]	0,87 [0,59;1,27]	-0,03 [-0,12; 0,06]	0,5007 [#]	
Basalinsulin 2x täglich	46	9 (19,6)	56	25 (44,6)	0,44 [0,23;0,84]	0,30 [0,12;0,74]	-0,25 [-0,42;-0,08]	0,0109 [#]	
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).									
*: 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 der Subgruppenmerkmale „Alter“, „Geschlecht“ und „Basalinsulin Injektionshäufigkeit zum Screening“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Alter

Der Effektschätzer der Subgruppe „ ≥ 65 Jahre“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, 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.

Geschlecht

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.

Basalinsulin Injektionshäufigkeit zum Screening

Die Effektschätzer der Subgruppen „Basalinsulin 1x täglich“ und „Basalinsulin 2x täglich“ 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.

4.3.1.3.2.9 Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen

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

Tabelle 4-465: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 1)

Subgruppenmerkmal	Anzahl der Todesfälle	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	0,362	0,100	0,854	0,307	0,826	0,719
Geschlecht	0,444	0,049*	0,511	0,207	0,592	0,717
Rasse	0,771	0,511	0,986	0,492	0,422	0,166
Region	0,946	0,054	0,478	0,142	0,293	0,951
OECD-Land	0,288	0,035*	0,043*	0,068	0,080	0,075
HbA _{1c} -Kategorie	0,979	0,341	0,725	0,404	0,579	0,175
Antidiabetische Behandlung zum Screening	0,605	0,578	0,942	0,419	0,842	0,542

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts Q-Statistik < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

Tabelle 4-466: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 2)

Subgruppenmerkmal	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)
Alter	0,172	0,069	0,697	0,744	0,154	0,135
Geschlecht	0,830	0,769	0,201	0,819	0,338	0,669
Rasse	0,715	0,596	0,287	0,460	0,469	0,853
Region	0,946	0,487	0,457	0,260	0,660	0,387
OECD-Land	0,256	0,081	0,667	0,329	0,479	0,071
HbA_{1c}-Kategorie	0,630	0,265	0,928	0,772	0,595	0,612
Antidiabetische Behandlung zum Screening	0,698	0,452	0,872	0,616	0,634	0,718

*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts Q-Statistik < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.

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

Tabelle 4-467: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 3)

Subgruppenmerkmal	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Allergische Reaktion	Reaktionen an der Injektionsstelle
Alter	0,820	0,069	0,362	0,995	0,868
Geschlecht	0,853	0,663	0,444	0,514	0,284
Rasse	0,970	0,758	0,771	0,410	0,583
Region	0,114	0,063	0,946	0,802	0,431
OECD-Land	0,881	0,510	0,288	0,643	0,987
HbA_{1c}-Kategorie	0,824	0,162	0,979	0,924	0,295
Antidiabetische Behandlung zum Screening	0,973	0,738	0,605	0,544	0,246
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts Q-Statistik < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.					

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

Tabelle 4-468: Übersicht zu p-Werten der Q-Statistiken für die Meta-Analyse mit den primären Subpopulationen (Teil 4)

Subgruppenmerkmal	Lipodystrophie	Peripheres Ödem	Neoplasien	Medikationsfehler	Diabetische Retinopathie	Periphere Neuropathie	Hyperglykämie
Alter	0,211	0,878	0,289	0,520	0,812	0,878	0,765
Geschlecht	0,491	0,917	0,300	0,527	0,498	0,917	0,772
Rasse	1,000	0,339	0,989	0,134	0,561	0,339	0,611
Region	Not est.	0,510	0,236	0,140	0,513	0,510	0,868
OECD-Land	0,658	0,647	0,354	0,276	0,520	0,647	0,845
HbA_{1c}-Kategorie	0,476	0,586	0,961	0,657	0,572	0,586	0,973
Antidiabetische Behandlung zum Screening	Not est.	0,463	0,372	0,400	0,899	0,463	Not est.
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts Q-Statistik < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105), 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**

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

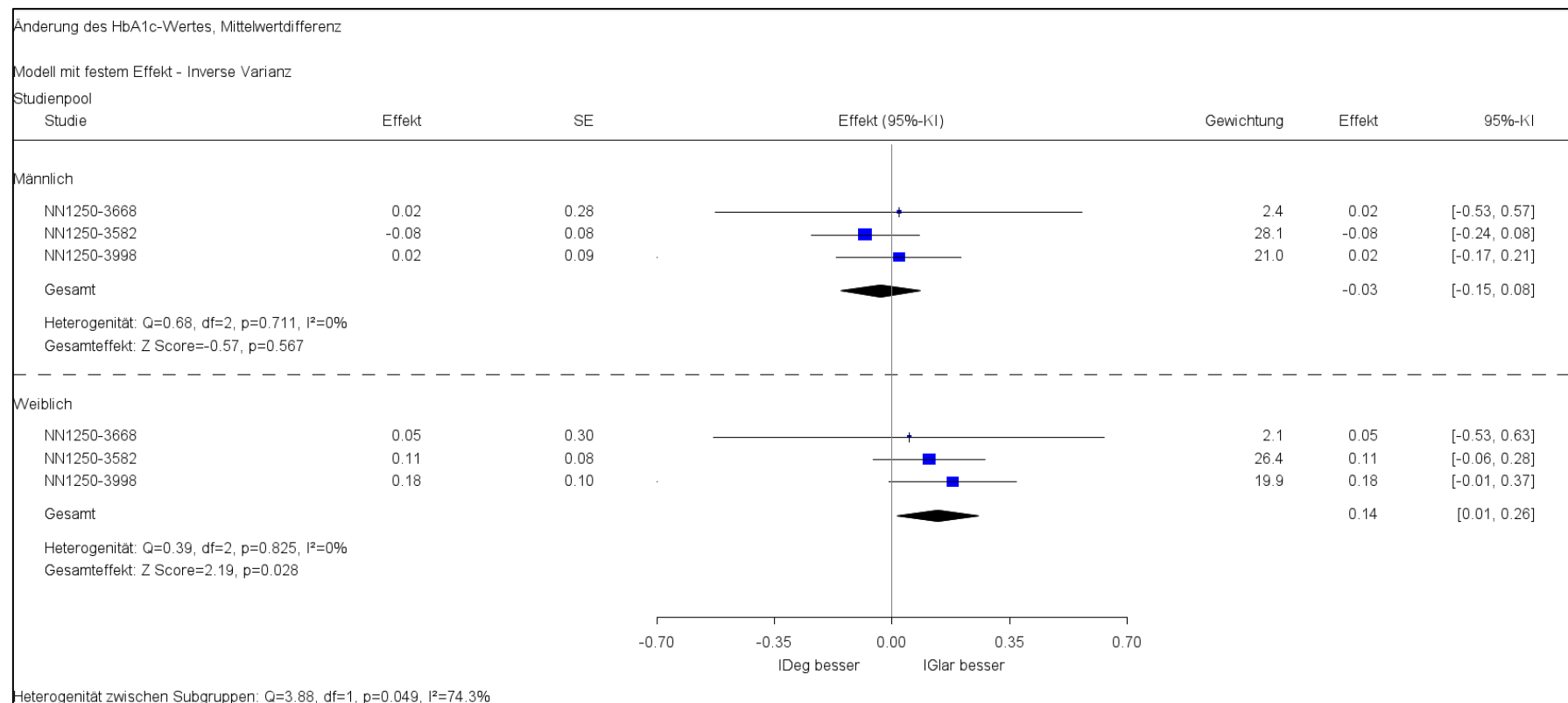


Abbildung 126: Meta-Analyse zum Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (MWD) bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ mit einem p-Wert der Q-Statistik < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Weiblich“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten (MWD: 0,05 [-0,04;0,13], siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1), 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.

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

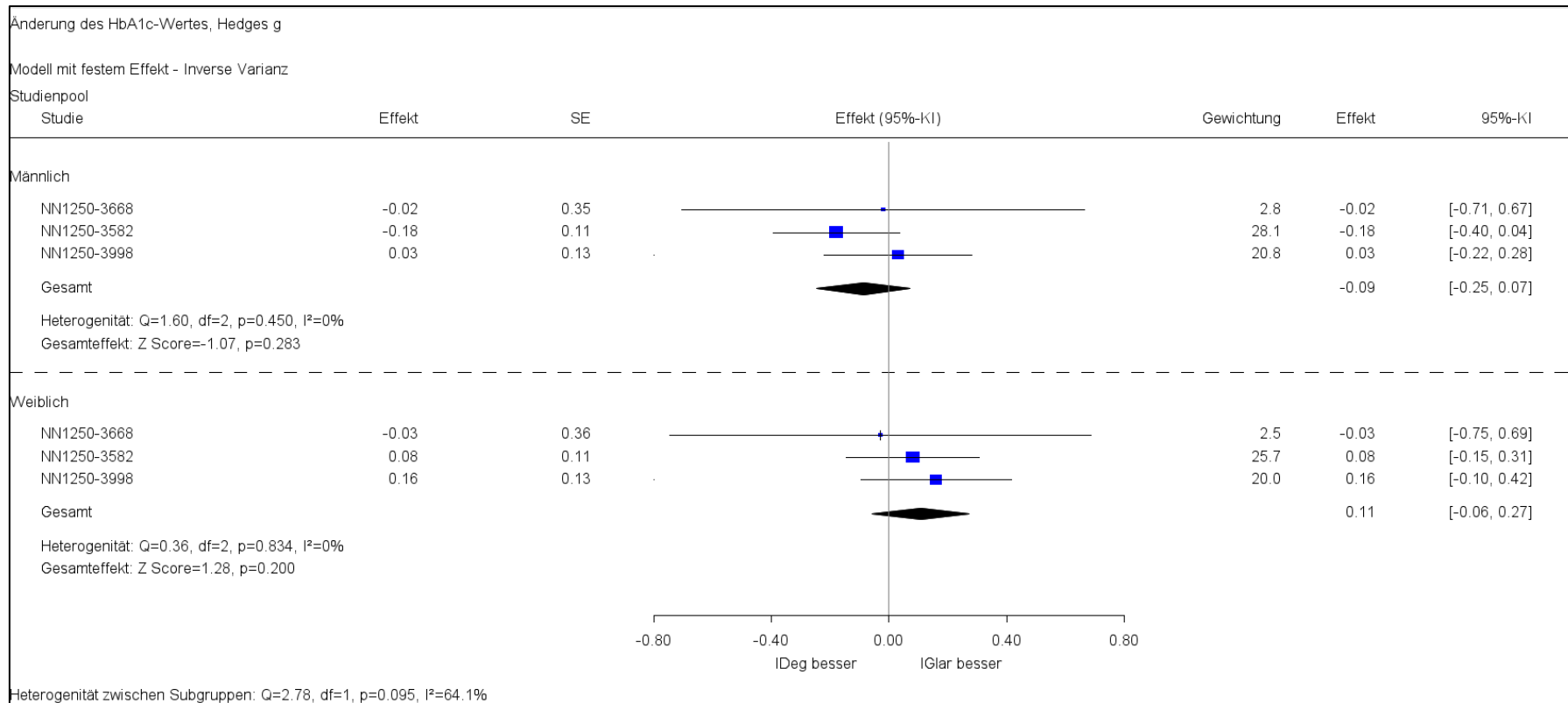


Abbildung 127: Meta-Analyse zum Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (Hedges‘ g) bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“

Aufgrund des statistisch signifikanten Unterschieds zwischen Insulin degludec und Insulin glargin in der Subgruppe „Weiblich“ zum Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (MWD) wurde eine Meta-Analyse für das Effektmaß Hedges‘ g durchgeführt. Diesbezüglich zeigte sich jedoch keine Heterogenität zwischen den Subgruppen des Merkmals „Geschlecht“ (p-Wert der Q-Statistik = 0,095).

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

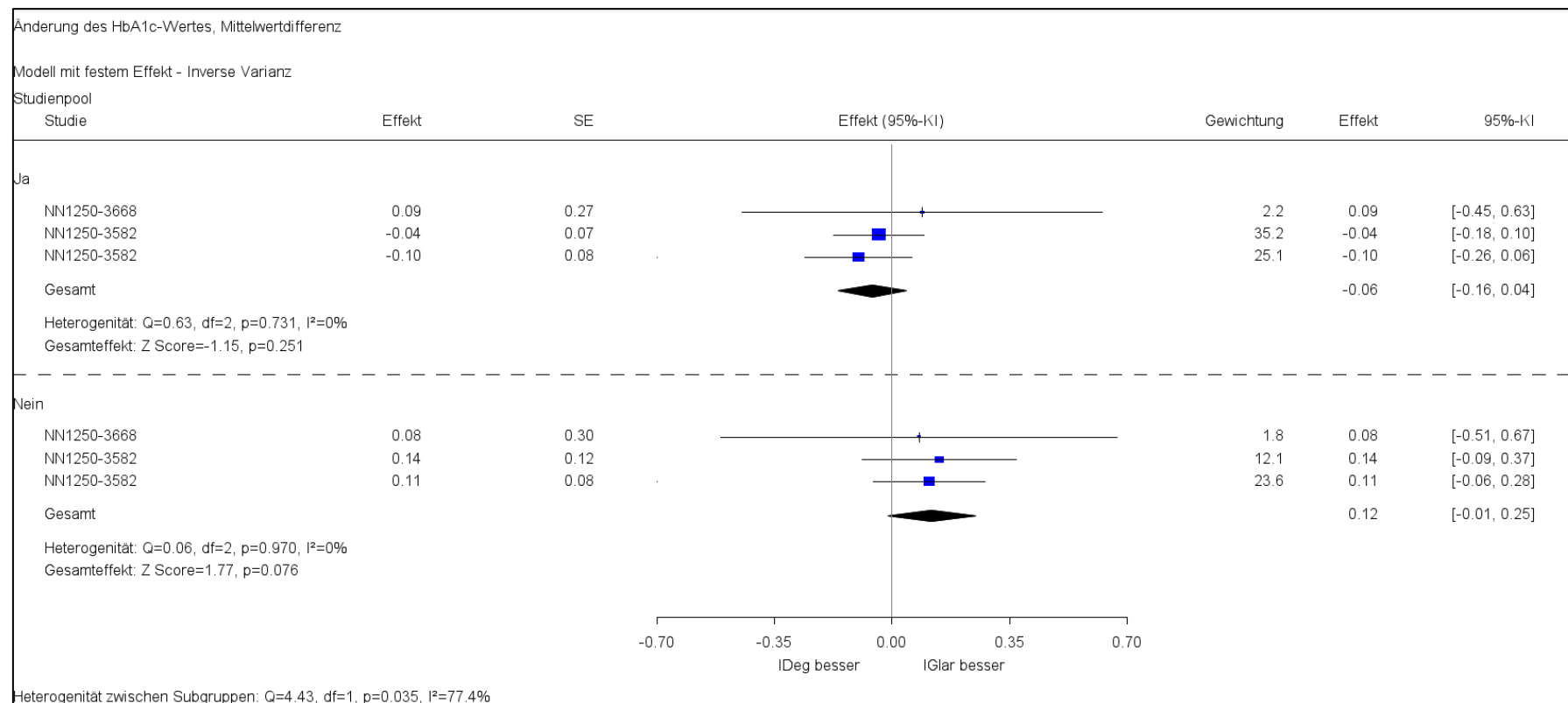


Abbildung 128: Meta-Analyse zum Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (MWD) bezüglich des Subgruppenmerkmals „OECD-Land“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „OECD-Land“ mit einem p-Wert der Q-Statistik < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Nein“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten (MWD: 0,05 [-0,04;0,13], siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1), der Effektschätzer der Subgruppe „Ja“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Ja“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen. Da in keiner Subgruppe statistisch signifikante Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin auftraten, wurde auf eine Meta-Analyse für das Effektmaß Hedges' g verzichtet.

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

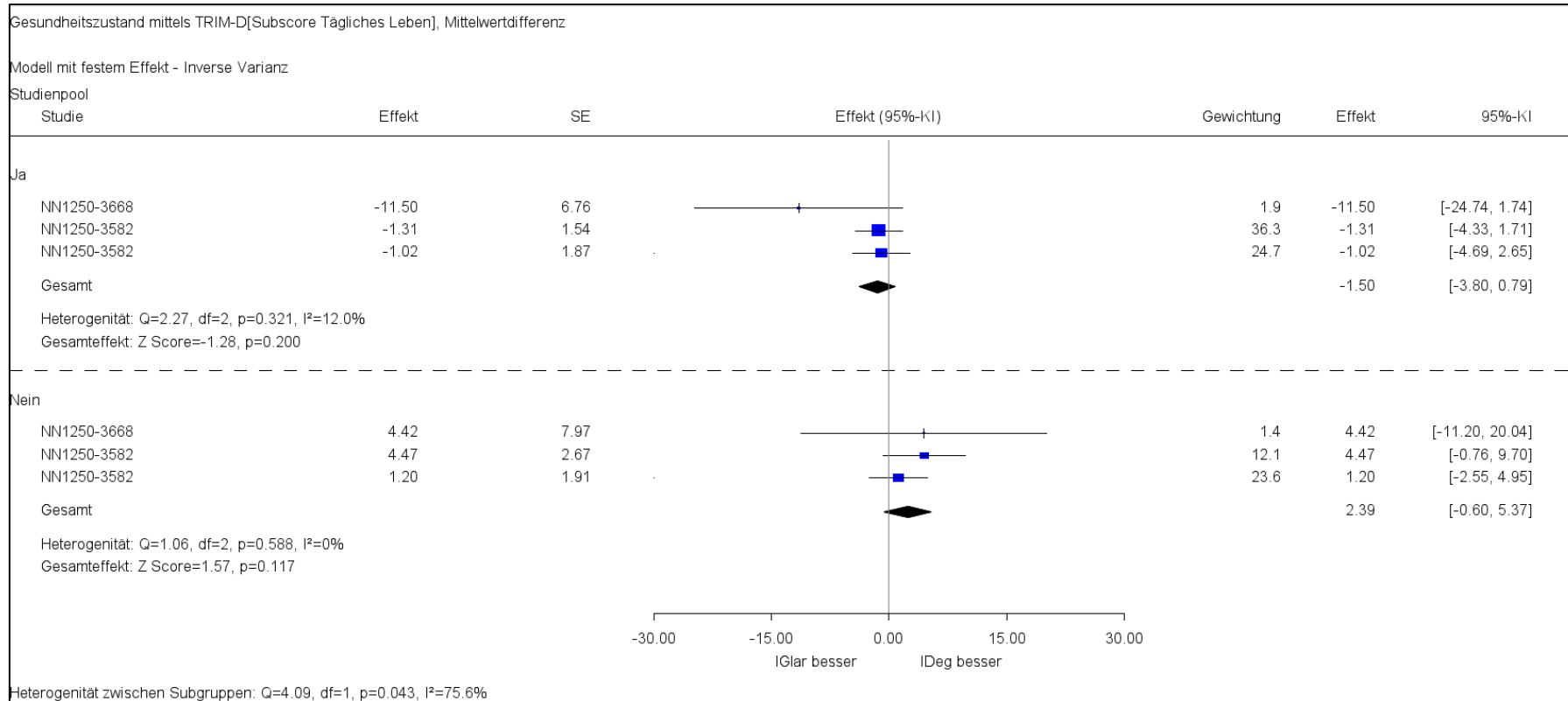


Abbildung 129: Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels TRIM-D (Subscore Tägliches Leben)“ (MWD) bezüglich des Subgruppenmerkmals „OECD-Land“

In der auf den primären Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) basierenden Meta-Analyse ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals „OECD-Land“ mit einem p-Wert der Q-Statistik < 0,05 eine Effektmodifikation.

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

Der Effektschätzer der Subgruppe „Ja“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten (MWD: -0,21 [-2,74;2,32], siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1), 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. Da in keiner Subgruppe statistisch signifikante Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin auftraten, wurde auf eine Meta-Analyse für das Effektmaß Hedges' g verzichtet.

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 4.3.1.2.2 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 4-469 werden die Ergebnisse der in Modul 4B dargestellten Einzelstudien zusammengefasst. Die Ergebnisse der in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Meta-Analyse werden in Tabelle 4-470 zusammengefasst.

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

Tabelle 4-469: Einzelergebnisse nach Endpunkt pro Studie

Endpunkt und ggf. Operationalisierung /Studie ^a	NN1250-3582 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3667 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3668 <i>Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin- Subpopulation</i>	NN1250-3998 <i>Monotherapie-Metformin- Subpopulation (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)</i>
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)				
Anzahl der Todesfälle	RR: 1,33 [0,29;6,24]; p = 1,0000	RR: 1,83 [0,41;8,21]; p = 0,5358	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: Not est.; p = 0,2478
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)				
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität				
MACE bzw. MACE-3 ^b	RR: 1,50 [0,51;4,40]; p = 0,6202	RR: 1,38 [0,61;3,12]; p = 0,5573	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: 1,32 [0,30;5,84]; p = 1,0000
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	RR: Not est.; p = 0,1223 (0 % vs. 1,1 %)
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	MWD: 0,01 [-0,11;0,12]; p = 0,9062	MWD: 0,13 [0,00;0,25]; p = 0,0483 Hedges' g: 0,11 [-0,06;0,27]	MWD: 0,03 [-0,36;0,43]; p = 0,8662	MWD: 0,10 [-0,03;0,23]; p = 0,1443
Gesundheitszustand mittels TRIM-D				
TRIM-D: Subscore Tägliches Leben	MWD: 0,14 [-2,48;2,75]; p = 0,9187	nicht erhoben	MWD: -5,28 [-15,27;4,72]; p = 0,2975	nicht erhoben
TRIM-D: Subscore Psychologische Gesundheit	MWD: -0,12 [-2,52;2,29]; p = 0,9237	nicht erhoben	MWD: 1,65 [-6,52;9,82]; p = 0,6883	nicht erhoben

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung /Studie ^a	NN1250-3582 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3667 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3668 <i>Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin- Subpopulation</i>	NN1250-3998 <i>Monotherapie-Metformin- Subpopulation (Titrations- und Erhaltungphase Periode 1)</i>
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36				
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden	MWD: 0,92 [-0,42;2,26]; p = 0,1761	nicht erhoben	MWD: -0,69 [-5,11;3,73]; p = 0,7576	MWD: 0,75 [-0,84;2,35]; p = 0,3545
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden	MWD: 0,28 [-0,80;1,37]; p = 0,6091	nicht erhoben	MWD: 1,02 [-1,73;3,76]; p = 0,4637	MWD: -0,06 [-1,28;1,16]; p = 0,9239
Verringerung von Nebenwirkungen				
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien				
tagsüber	RR: 0,99 [0,91;1,09]; p = 0,9348 Rate Ratio: 0,79 [0,64;0,98]; p = 0,0296	RR: 1,01 [0,93;1,10]; p = 0,7340 Rate Ratio: 0,83 [0,68;1,03]; p = 0,0868	RR: 1,03 [0,43;2,44]; p = 1,0000 Rate Ratio: 1,01 [0,13;8,08]; p = 0,9917	RR: 0,80 [0,62;1,02]; p = 0,0828 Rate Ratio: 0,71 [0,48;1,05]; p = 0,0859
nächtlich	RR: 0,76 [0,64;0,89]; p = 0,0019 Rate Ratio: 0,68 [0,51;0,91]; p = 0,0096	RR: 0,73 [0,63;0,85]; p = 0,0001 Rate Ratio: 0,67 [0,50;0,90]; p = 0,0074	RR: 0,13 [0,02;0,98]; p = 0,0170 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	RR: 0,94 [0,66;1,32]; p = 0,7458 Rate Ratio: 1,08 [0,65;1,77]; p = 0,7723
gesamt	RR: 0,99 [0,91;1,07]; p = 0,7996 Rate Ratio: 0,77 [0,63;0,95]; p = 0,0126	RR: 1,01 [0,93;1,09]; p = 0,8597 Rate Ratio: 0,80 [0,66;0,99]; p = 0,0352	RR: 0,63 [0,30;1,34]; p = 0,2997 Rate Ratio: 0,58 [0,11;3,12]; p = 0,5292	RR: 0,83 [0,67;1,03]; p = 0,0968 Rate Ratio: 0,81 [0,56;1,17]; p = 0,2557

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung /Studie ^a	NN1250-3582 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3667 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3668 <i>Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin- Subpopulation</i>	NN1250-3998 <i>Monotherapie-Metformin- Subpopulation (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)</i>
Schwere Hypoglykämien				
SUE	RR: 2,11 [0,63;7,07]; p = 0,3185 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	RR: 2,22 [0,67;7,41]; p = 0,2278 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	RR: Not est.; p = Not est. Rate Ratio: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	-
ADA, EAC-bestätigt	-	-	-	RR: 0,19 [0,05;0,63]; p = 0,0021 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	-	-	-	RR: 0,15 [0,03; 0,67]; p = 0,0036 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,01 [0,94;1,09]; p = 0,7089	RR: 1,00 [0,94;1,07]; p = 1,0000	RR: 1,27 [0,82;1,97]; p = 0,3442	RR: 0,89 [0,77;1,02]; p = 0,1021
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,93 [0,66;1,29]; p = 0,6832	RR: 0,87 [0,65;1,15]; p = 0,3525	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: 0,61 [0,35;1,05]; p = 0,0765

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung /Studie ^a	NN1250-3582 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3667 <i>CSR-Population</i>	NN1250-3668 <i>Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin- Subpopulation</i>	NN1250-3998 <i>Monotherapie-Metformin- Subpopulation (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)</i>
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 1,15 [0,55;2,38]; p = 0,8526	RR: 1,30 [0,63;2,66]; p = 0,5939	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: 0,20 [0,02;1,69]; p = 0,1220
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Allergische Reaktion	RR: 1,00 [0,20;4,92]; p = 1,0000	RR: 0,89 [0,24;3,32]; p = 1,0000	RR: Not est.; p = 0,5277	RR: 0,99 [0,06;15,79]; p = 1,0000
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 1,33 [0,59;3,01]; p = 0,5570	RR: 1,38 [0,64;2,94]; p = 0,4664	RR: 0,51 [0,05;5,42]; p = 0,6805	RR: 1,49 [0,25;8,84]; p = 1,0000
Lipodystrophie	RR: 1,67 [0,20;14,20]; p = 1,0000	RR: 1,67 [0,20;14,20]; p = 1,0000	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: Not est.; p = 1,0000
Peripheres Ödem	RR: 1,26 [0,61;2,59]; p = 0,5938	RR: 1,10 [0,60;2,02]; p = 0,8741	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: 0,50 [0,13;1,97]; p = 0,3384
Neoplasien	RR: 0,92 [0,41;2,03]; p = 0,8314	RR: 1,00 [0,53;1,89]; p = 1,0000	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: 0,66 [0,24;1,83]; p = 0,4470
Medikationsfehler	RR: 1,71 [1,00;2,92]; p = 0,0435	RR: 1,71 [1,02;2,86]; p = 0,0369	RR: 0,51 [0,10;2,63]; p = 0,5302	RR: 0,99 [0,06;15,79]; p = 1,0000
Diabetische Retinopathie	RR: 0,67 [0,35;1,28]; p = 0,2564	RR: 0,72 [0,43;1,22]; p = 0,2207	RR: Not est.; p = 0,3632	RR: 0,33 [0,03;3,16]; p = 0,3718

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung /Studie^a	NN1250-3582 CSR-Population	NN1250-3667 CSR-Population	NN1250-3668 Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin- Subpopulation	NN1250-3998 Monotherapie-Metformin- Subpopulation (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)
Periphere Neuropathie	RR: 0,78 [0,43;1,40]; p = 0,4041	RR: 0,75 [0,43;1,30]; p = 0,3358	RR: 1,03 [0,07;15,81]; p = 1,0000	RR: 0,57 [0,17;1,92]; p = 0,3816
Hyperglykämie	RR: Not est.; p = 0,3395	RR: Not est.; p = 0,2121	RR: Not est.; p = Not est. (keine Ereignisse aufgetreten)	RR: Not est.; p = 1,0000
<p>a: Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</p> <p>b: Kombiniertes Endpunkt mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“ (NN1250-3582/-3667/-3668) bzw. „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (NN1250-3998).</p> <p>Alle Ergebnisse bezeichnen Insulin degludec (100 E/mL) vs. Insulin glargin (100 E/mL); statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind fett hervorgehoben. Darstellung von Hedges' g nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.</p>				

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

Tabelle 4-470: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Meta-Analysen

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. IGlar; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)	
Anzahl der Todesfälle	RR: 0,90 [0,23;3,56]; p = 0,881
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)	
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität	
MACE bzw. MACE-3 ^{a,b}	NN1250-3582: RR: 1,50 [0,51;4,40]; p = 0,6202 NN1250-3667: RR: 1,38 [0,61;3,12]; p = 0,5573 NN1250-3668: RR: Not est.; p = Not est. (0 % vs. 0 %) NN1250-3998: RR: 1,32 [0,30;5,84]; p = 1,0000
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	NN1250-3998: RR: Not est.; p = 0,1223 (0 % vs. 1,1 %)
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	MWD: 0,05 [-0,04;0,13]; p = 0,257
Gesundheitszustand mittels TRIM-D	
TRIM-D: Subscore Tägliches Leben	MWD: -0,21 [-2,74;2,32]; p = 0,872
TRIM-D: Subscore Psychologische Gesundheit	MWD: 0,02 [-2,29;2,33]; p = 0,986

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. IGlar; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36	
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden	MWD: 0,77 [-0,23;1,77]; p = 0,131
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden	MWD: 0,20 [-0,58;0,98]; p = 0,612
Verringerung von Nebenwirkungen	
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien	
tagsüber	RR: 0,97 [0,89;1,05]; p = 0,474 Rate Ratio: 0,77 [0,64;0,93]; p = 0,007
nächtlich	RR: 0,78 [0,67; ,91]; p = 0,001 Rate Ratio: 0,76 [0,59;0,98]; p = 0,035
gesamt	RR: 0,96 [0,89;1,04]; p = 0,289 Rate Ratio: 0,78 [0,65;0,93]; p = 0,005
Schwere Hypoglykämien ^a	
SUE	NN1250-3582: RR: 2,11 [0,63;7,07]; p = 0,3185 Rate Ratio: Not est.; p = Not est. NN1250-3667: RR: 2,22 [0,67;7,41]; p = 0,2278 Rate Ratio: Not est.; p = Not est. NN1250-3668: RR: Not est.; p = Not est. (0 % vs. 0 %)

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. IGlar; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)
ADA, EAC-bestätigt	NN1250-3998: RR: 0,19 [0,05;0,63]; p = 0,0021 Rate Ratio: Not est.; p-Wert Not est.
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	NN1250-3998: RR: 0,15 [0,03;0,67]; p = 0,0036 Rate Ratio: Not est.; p-Wert Not est.
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,99 [0,93;1,06]; p = 0,780
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,83 [0,62;1,10]; p = 0,185
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,96 [0,48;1,91]; p = 0,900
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
Allergische Reaktion	RR: 0,84 [0,24;2,98]; p = 0,788
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 1,24 [0,61;2,52]; p = 0,545
Lipodystrophie	RR: 1,99 [0,34;11,81]; p = 0,447
Peripheres Ödem	RR: 1,03 [0,54;1,95]; p = 0,928
Neoplasien	RR: 0,81 [0,43;1,52]; p = 0,508
Medikationsfehler	RR: 1,50 [0,91;2,47]; p = 0,110
Diabetische Retinopathie	RR: 0,67 [0,36;1,24]; p = 0,201
Periphere Neuropathie	RR: 0,74 [0,44;1,25]; p = 0,259
Hyperglykämie	RR: 3,34 [0,39;28,50]; p = 0,270
<p>a: Aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen der Endpunkte „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE bzw. MACE-3)“ und „Schwere Hypoglykämien“ in den betrachteten Studien wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, daher werden zu den o.g. Endpunkten die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt.</p> <p>b: Kombiniertes Endpunkt mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“ (NN1250-3582/-3667/-3668) bzw. „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (NN1250-3998).</p>	

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. IGlar; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)
Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett hervorgehoben. Darstellung von Hedges' g nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.	

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 4-471: 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 4-472: 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 4-473: 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 4-474: 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 4-475: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-476: 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 4-477: 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 4-478: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-479: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

In die Nutzenbewertung des vorliegenden Anwendungsgebiets wurden insgesamt drei (bzw. inkl. Extensionsstudie vier) randomisierte, kontrollierte, multizentrische, davon eine doppelblinde, Studien (NN1250-3582/-3667, NN1250-3668, NN1250-3998) zum Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec gegenüber der zVT eingeschlossen und in einer Meta-Analyse (NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)) zusammengefasst. 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 für die meisten der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte durchgeführte Meta-Analyse entspricht der höchstmöglichen Evidenzstufe 1a gemäß G-BA Verfahrensordnung [4]. Für die Endpunkte „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE bzw. MACE-3)“ und „Schwere Hypoglykämien“ wurden aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen in den betrachteten Studien keine Meta-Analysen durchgeführt. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der Einzelstudien zu den o. g. Endpunkten herangezogen. Dies entspricht der Evidenzstufe 1b 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.

In der Studie NN1250-3998 wurden alle schweren Hypoglykämien (wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben) durch ein unabhängiges, verblindetes EAC beurteilt. Durch den Zugriff auf alle relevanten Studiendokumente (z. B. Beschreibungen des Ereignisses, Autopsieberichte, Anamnesen bei Aufnahme ins Krankenhaus) konnte das Komitee mit einer sehr hohen Validität entscheiden, welche Ereignisse aus Expertensicht als tatsächlich schwere Hypoglykämien anzusehen sind.

„Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ wurden in den für die vorliegende Nutzenbewertung post-hoc durchgeführten Analysen wie folgt definiert: Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert < 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 [29-31] und wurde u. a. im Nutzenbewertungsverfahren zu Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen [32] 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“ (Plasmaglukosewert < 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).

In den Studien NN1250-3998, -3582, -3667 und -3668 wurde für die Bewertung von bestimmten kardiovaskulären Ereignissen (MACE-3 bzw. MACE) ein unabhängiges, externes und verblindetes (CV-) EAC eingesetzt. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt eine erhöhte Validität.

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. 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 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu den meisten betrachteten Endpunkten 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. Für die aus den einzelnen Studien stammende statistisch signifikanten Ergebnisse werden Hinweise auf 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 Disease Management Program Diabetes Typ 1 [61] und Diabetes Typ 2 [109] 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 [110]. 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 [111]. 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 4-480 werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß gegenüber der zVT *Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)* zusammenfasst. Für den Nachweis des Zusatznutzens zieht Novo Nordisk Insulinanaloga als Insulinkomponente der zVT heran (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.4).

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

Tabelle 4-480: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Meta-Analysen sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)			
Anzahl der Todesfälle	RR: 0,90 [0,23;3,56]; p = 0,881	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidity)			
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidity			
MACE bzw. MACE-3 ^{a,b}	NN1250-3582: RR: 1,50 [0,51;4,40]; p = 0,6202 NN1250-3667: RR: 1,38 [0,61;3,12]; p = 0,5573 NN1250-3668: RR: Not est.; p = Not est. (0 % vs. 0 %) NN1250-3998: RR: 1,32 [0,30;5,84]; p = 1,0000	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	NN1250-3998: RR: Not est.; p = 0,1223 (0 % vs. 1,1 %)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	MWD: 0,05 [-0,04;0,13]; p = 0,257	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Gesundheitszustand mittels TRIM-D			
TRIM-D: Subscore Tägliches Leben	MWD: -0,21 [-2,74;2,32]; p = 0,872	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
TRIM-D: Subscore Psychologische Gesundheit	MWD: 0,02 [-2,29;2,33]; p = 0,986	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36			
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden	MWD: 0,77 [-0,23;1,77]; p = 0,131	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden	MWD: 0,20 [-0,58;0,98]; p = 0,612	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verringerung von Nebenwirkungen			
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien			
tagsüber	RR: 0,97 [0,89;1,05]; p = 0,474 Rate Ratio: 0,77 [0,64;0,93]; p = 0,007	geringer Zusatznutzen	Beleg
nächtlich	RR: 0,78 [0,67;0,91]; p = 0,001 Rate Ratio: 0,76 [0,59;0,98]; p = 0,035	geringer Zusatznutzen	Beleg
gesamt	RR: 0,96 [0,89;1,04]; p = 0,289 Rate Ratio: 0,78 [0,65;0,93]; p = 0,005	geringer Zusatznutzen	Beleg
Schwere Hypoglykämien ^a			
SUE	NN1250-3582: RR: 2,11 [0,63;7,07]; p = 0,3185 Rate Ratio: Not est.; p = Not est. NN1250-3667: RR: 2,22 [0,67;7,41]; p = 0,2278 Rate Ratio: Not est.; p = Not est. NN1250-3668: RR: Not est.; p = Not est. (0 % vs. 0 %)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
ADA, EAC-bestätigt	NN1250-3998: RR: 0,19 [0,05;0,63]; p = 0,0021 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	NN1250-3998: RR: 0,15 [0,03;0,67]; p = 0,0036 Rate Ratio: Not est.; p = Not est.	erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,99 [0,93;1,06]; p = 0,780	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,83 [0,62;1,10]; p = 0,185	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,96 [0,48;1,91]; p = 0,900	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Allergische Reaktion	RR: 0,84 [0,24;2,98]; p = 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 1,24 [0,61;2,52]; p = 0,545	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Lipodystrophie	RR: 1,99 [0,34;11,81]; p = 0,447	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Peripheres Ödem	RR: 1,03 [0,54;1,95]; p = 0,928	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Neoplasien	RR: 0,81 [0,43;1,52]; p = 0,508	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Medikationsfehler	RR: 1,50 [0,91;2,47]; p = 0,110	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Diabetische Retinopathie	RR: 0,67 [0,36;1,24]; p = 0,201	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Periphere Neuropathie	RR: 0,74 [0,44;1,25]; p = 0,259	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hyperglykämie	RR: 3,34 [0,39;28,50]; p = 0,270	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

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

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<p>a: Aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen der Endpunkte „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE bzw. MACE-3)“ und „Schwere Hypoglykämien“ in den betrachteten Studien wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, daher werden zu den o.g. Endpunkten die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Kombiniertes Endpunkt mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“ (NN1250-3582/-3667/-3668) bzw. „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (NN1250-3998).</p> <p>Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett hervorgehoben. Darstellung von Hedges' g nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.</p>			

Bezüglich folgender Endpunkte zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Insulin degludec gegenüber der zVT²⁸:

- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber
 - Meta-Analyse: Rate Ratio: 0,77 [0,64;0,93]; p = 0,007
- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich
 - Meta-Analyse: RR: 0,78 [0,67;0,91]; p = 0,001 bzw. Rate Ratio: 0,76 [0,59;0,98]; p = 0,035
- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt
 - Meta-Analyse: Rate Ratio: 0,78 [0,65;0,93]; p = 0,005
- Schwere Hypoglykämien
 - Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)
 - Studie NN1250-3998: RR: 0,19 [0,05;0,63]; p = 0,0021
 - Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)
 - Studie NN1250-3998: RR: 0,15 [0,03;0,67]; p = 0,0036

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.

²⁸ Aus Gründen der Lesbarkeit wird auf die Angabe der herangezogenen Subpopulation (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) verzichtet.

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“ [109]. 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.

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 Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen, 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 [33]. Hypoglykämien sind per se bereits mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [112-115], wobei dies noch ausgeprägter auf nächtliche Hypoglykämien zutrifft. Vor allem nachts erhöhen asymptotische Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus die Arrhythmie-Raten, insbesondere ventrikuläre Rhythmusstörungen [33, 40]. 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 [34] und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen [35, 36]. Um die Sicherheit eines langwirksamen Basalinsulins mit Hinblick auf die Nebenwirkung „Hypoglykämie“ zu untersuchen, ist daher das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien besonders zu berücksichtigen (für Details siehe Modul 3B, Abschnitt 3.2.2).

Schwere Hypoglykämien sind für betroffene Patienten besonders gefährlich: schlimmstenfalls können sie zu bleibenden Hirnschäden, Koma und Tod führen. Schwere Hypoglykämien erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie das allgemeine Mortalitätsrisiko und können mit muskuloskelettalen Verletzungen nach Krämpfen oder Stürzen einhergehen. Sie sind mit einem erhöhten Sturzrisiko sowie mit Angst und Depressionen assoziiert. Ältere Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigen bei multiplen schweren Hypoglykämien einen schrittweisen Anstieg des Demenzrisikos. Schwere Hypoglykämien gelten aus der Patientensicht als besonders angstausslösend, da sie mit einem Verlust der Selbstkontrolle einhergehen und nicht ohne die Hilfe Dritter behandelbar sind (für Details siehe Modul 3B, 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“ [6].

Unter Insulin degludec traten gegenüber der zVT statistisch signifikant weniger „nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (tagsüber, nächtlich und gesamt)“ und „schwere Hypoglykämien“ auf (Tabelle 4-480). 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 (tagsüber, nächtlich und gesamt)“ bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung** in der Meta-Analyse stellt eine gemäß AM-NutzenV [3] bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Die **Reduktion „schwerer Hypoglykämien“ bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung** in der Studie NN1250-3998 stellt gemäß AM-NutzenV [3] eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar.

Aufgrund der im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführten Meta-Analyse (siehe Abschnitte 4.2.5.3) ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber der zVT bezüglich der Endpunkte „nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber, nächtlich und gesamt“. Für den Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ ergibt sich auf Basis von NN1250-3998 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**. Diese Vorteile zeigen sich jeweils bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung.

Somit ergibt sich in der **Gesamtschau** für Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind, (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.4.1) ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Insulin degludec gegenüber der 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 4-481: 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 Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	Hinweis für einen beträchtlichen 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 2005²⁹, Molenberghs 2010³⁰). 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 2006³¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006³²) 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

²⁹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³⁰ 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.

³¹ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³² Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-482: Liste der eingeschlossenen Studien mit zugehörigen Quellen

Studie	Studienbericht	Studienregistereintrag	Publikation
NN1250-3582	[84]	[63-69]	[85]
NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)	[86]	[63, 64, 70-74]	[87]
NN1250-3668	[88]	[75-80]	[89]
NN1250-3998	[90]	[81-83]	[91]

Studien- und anwendungsgebietübergreifende Sammlung aller für die vorliegende Nutzenbewertung post-hoc durchgeführten Analysen inkl. Subgruppenanalysen: [116]

4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 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.
7. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC medicine. 2010;8:18.
8. 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.
9. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care. 2013;36(5):1384-95.
10. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3998 - Appendix 16.1.10 Documentation of inter-laboratory standardisation methods and quality assurance. 2016.
11. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3998 - Appendix 16.1.1

- Protocol and Protocol Amendments. 2016.
12. Novo Nordisk A/S. Cardiovascular Event Committee Charter. 2009.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Badenhop 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.
 16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinaloga 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_Insulinaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
 17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinaloga 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_Insulinaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-214. 2017.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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 - 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Brunton SA. Nocturnal hypoglycemia: answering the challenge with long-acting insulin analogs. *MedGenMed : Medscape general medicine.* 2007;9(2):38. Epub

- 2007/10/24.
37. 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.
 38. 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.
 39. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoRapid® (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
 40. Graveling AJ, Frier BM. The risks of nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:30-9.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-075. 2014.
 44. Novo Nordisk. Reports of Analyses of Data from More than One Study. Insulin degludec. 5.3.5.3 Meta-analysis of Hypoglycaemic Episodes. 2011.
 45. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. 2. Auflage. 2018. Adresse: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
 46. 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 - Sitagliptin. Vom 1. Oktober 2013. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf. Aufgerufen am: 12.09.2018.
 47. 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 - Vildagliptin. Vom 21. Mai 2015. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3227/2015-05-21_AM-RL-XII_Vildagliptin_2014-12-01-D-145_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.08.2018.
 48. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Clayton D, Woo V, Yale JF. Hypoglycemia. *Can J Diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S69-71.
 49. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(1):155-7.
 50. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in

- Childhood and Adolescence. 2011. Adresse: https://c.ymcdn.com/sites/ispad.site-ym.com/resource/resmgr/Docs/idf-ispad_guidelines_2011_0.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
51. Kern W. Hypoglykämie. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 346-53.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. Diabetes. 2008;57(12):3169-76.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. Clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart With/Without Metformin and With/Without Pioglitazone in Type 2 Diabetes

- (BEGIN™). Study results. 2017. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00972283>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
64. Clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart With/Without Metformin and With/Without Pioglitazone in Type 2 Diabetes (BEGIN™). Study details. 2017. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00972283>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
65. 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. 2013. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005777-35-DE>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
66. 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-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. Results. 2016. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2008-005777-35/1/6410>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
67. 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-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. 2010. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-005777-35>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
68. 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 2018. Adresse: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 25.09.2018.
69. 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. Ergebnisbericht. 2018. Adresse: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2709883-1-0-E9F9D5-20171117111934.pdf>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
70. 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. 2012. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015816-17-IE>. Aufgerufen am: 25.09.2018.

71. 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 \pm OADs in type 2 diabetes. Results. 2016. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2009-015816-17/1/6406>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
72. 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 \pm OADs in type 2 diabetes. 2011. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015816-17. Aufgerufen am: 25.09.2018.
73. 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 \pm OADs in type 2 diabetes. 2009-015816-17 2018. Adresse: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 25.09.2018.
74. 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 \pm OADs in type 2 diabetes. Ergebnisbericht 2018. Adresse: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2709883-1-0-50A724-20140430111749.pdf>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
75. Clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes (BEGIN™). Study results. 2017. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01006291>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
76. Clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes (BEGIN™). Study details. 2017. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006291>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
77. 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 mellitus. EUCTR2008-005771-10-GB. 2012. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005771-10-GB>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
78. ICTRP WHO. Comparison of NN1250 with insulin glargine in type 2 diabetes. CTRI/2009/091/000804. 2018. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000804>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
79. 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 Basal Analogue (SIBA) or insulin glargine with or without combination with OAD treatment, in subjects with type 2 diabetes mellitus. Results. 2016. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2008-005771-10/1/6423>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
80. 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 Basal Analogue (SIBA) or insulin glargine with or without combination with OAD treatment, in subjects with type 2 diabetes mellitus. 2010. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-005771-10>. Aufgerufen am: 25.09.2018.

81. 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 (SWITCH 2). Study Results. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02030600?term=NCT02030600&rank=1>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
82. 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 (SWITCH 2). Study Details. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02030600?term=NCT02030600&rank=1>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
83. ICTRP WHO. A Randomised, Double Blind, Cross-over Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, With or Without OADs in Subjects With Type 2 Diabetes (SWITCH 2). NCT02030600. 2012. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030600>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
84. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3582 - A 52-week Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre, Multinational Treat-to-target Trial Comparing Efficacy and Safety of NN1250 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. 2011.
85. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Munoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1498-507. Epub 24.
86. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3667 - 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). 2012.
87. Hollander P, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Munoz-Torres M, et al. Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(2):202-6.
88. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3668 - 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 NN1250 or Insulin Glargine with or without Combination with OAD Treatment, in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. 2011.
89. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:858-64. Epub 24.
90. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3998 - A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, With or Without OADs in Subjects With Type 2 Diabetes; Trial phase: 3b (BEGIN™: SWITCH 2). 2016.

91. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: the SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2017;318(1):45-56.
92. 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.
93. 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.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2010. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 13.09.2018.
95. 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.
96. 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.
97. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3582 - Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 2011.
98. 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.
99. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3667 - Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 2012.
100. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3668 - Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 2011.
101. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2012. Adresse: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Aufgerufen am: 19.09.2018.
102. Food and Drug Administration. Code of federal regulations, Title 21, section 314.126 (FDA 21 CFR 314.126). 2018. Adresse: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.126>. Aufgerufen am: 03.09.2018.
103. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie - Einfügung eines Abschnitts I und Neubildung einer

- Anlage 10 der Arzneimittel-Richtlinie. 2006. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinanaloge_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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 Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2010. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloge_Typ2_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
109. 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.
110. 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_5jm0qgfcw9v.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpublication%2Fsg_report-2016-en&mimeType=pdf. Aufgerufen am: 12.09.2018.
111. 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_519t19p99tmv.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpaper%2F481685177056&mimeType=pdf. Aufgerufen am: 12.09.2018.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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 ³³] – 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

³³ 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 to 2018 August 31	
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	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
4	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
5	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
6	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
7	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
8	Rausch R. [Diabetes mellitus type 1 and 2. Flexible therapy with insulin degludec]. Medizinische Monatsschrift für 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
9	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.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
10	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

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
11	Warren ML, Chaykin LB, Jabbour S, Sheikh-Ali M, Hansen CT, Nielsen TSS, et al. Insulin degludec 200 Units/mL is associated with lower injection frequency and improved patient-reported outcomes compared with insulin glargine 100 Units/mL in patients with type 2 diabetes requiring high-dose insulin. <i>Clinical Diabetes</i> . 2017;35(2):90-5.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

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	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Type 2 Diabetes. NCT03336528. Adresse: 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 Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01849289. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849289 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
015	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
016	clinicaltrials.gov. A Non-interventional, Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Tresiba® (Insulin Degludec) to Evaluate Long Term	A5, Studientypen

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	nicht erfüllt
017	clinicaltrials.gov. Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Two IDegAsp (One Explorative) Preparations and Two Insulin Degludec (One Explorative) Preparations in Japanese Subjects. NCT01868555. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868555 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
018	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.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
019	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
020	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
021	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
022	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
023	clinicaltrials.gov. Insulin Degludec and Symptomatic Nocturnal Hypoglycaemia. NCT02192450. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192450 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
024	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
025	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
026	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
027	clinicaltrials.gov. 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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175120 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
028	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
029	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
030	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
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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754817 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
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	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Requiring High-dose Insulin. NCT01570751. Adresse: 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 Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01068665. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068665 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
054	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
055	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01059799. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059799 . Aufgerufen am:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
056	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
057	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
058	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
059	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
060	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
061	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
062	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
063	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
064	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
065	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
066	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00982644. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982644 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
067	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
068	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 Plus Insulin Aspart With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes. NCT00982228. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982228 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
069	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
070	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
071	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
072	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
073	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
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:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
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: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
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
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	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	
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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365507 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
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	A2, Intervention nicht

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	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. NCT01676116. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676116 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
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:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125553 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation 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	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Diabetes. NCT02148861. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02148861 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
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. NCT01059812. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059812 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780272 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
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.	A6, Studiendauer

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT03365180. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365180 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	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: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
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.	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579615 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	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: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
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: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003677 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation 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:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
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
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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275131 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
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
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:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179332 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
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
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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526733 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
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 in Pump Use. NCT01109316. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109316 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, 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	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Injection Regimen Twice Daily - The Paediatric Mixing Trial. NCT00542620. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00542620 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	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: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
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:	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565666 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	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
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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
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
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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
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: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
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
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	A1,

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Juveniles With Type 1 Diabetes. NCT01486381. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486381 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	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: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Diabetes Mellitus Patients (T2DM). NCT01212913. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212913 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	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. NCT00965549. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965549 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention 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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
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: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
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 Trial. NCT00657943. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657943 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention 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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
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 FlexPer® 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 Diabetes. NCT00597233. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00597233 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, 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	A2, Intervention nicht

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients After Treatment With Insulin Aspart. NCT00494988. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494988 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410033 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
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: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097279 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
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
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 Prophylaxis 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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
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 topotécán-lapatinib chez des patientes en rechute moins de 12 mois après une 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.	A2, Intervention nicht erfüllt
388	ICTRP WHO. A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EUCTR2009-010662-28-IE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010662-28-IE . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
389	ICTRP WHO. Use of subconjunctival Bevacizumab (Avastin) in treatment of corneal neovascularization non curable with standard protocols (topical and systemic 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
390	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
391	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Diabetes. EUCTR2008-008306-43-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008306-43-DE . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
392	ICTRP WHO. A randomized phase II study of progression free survival comparing gemcitabine (1250 mg/m ² infusion) versus carboplatin (AUC5 infusion) plus alimta (500 mg/m ² 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
393	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
394	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. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005776-27-CZ . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
395	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
396	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. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015754-38-FR . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
397	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
398	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,	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	
399	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
400	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
401	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
402	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
403	ICTRP WHO. 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 - 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.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
404	ICTRP WHO. A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naïve 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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
405	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
406	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
407	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. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005776-27-DE . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
408	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
409	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
410	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
411	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
412	ICTRP WHO. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label,	A2, Intervention nicht

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension - DUAL I. EUCTR2010-021560-15-GB. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021560-15-GB . Aufgerufen am: 04.09.2018.	erfüllt
413	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
414	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
415	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
416	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
417	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
418	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
419	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	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Volunteers. ACTRN12612000738820. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000738820 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
420	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
421	ICTRP WHO. A study for patients with advanced breast cancer (hormone receptor-positive, negative HER2 and resistance to non-steroidal aromatase inhibitors) 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
422	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
423	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
424	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
425	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=EUCTR2011-001712-61-DE . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
426	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
427	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 .	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	019297-32-FI. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
428	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
429	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
430	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
431	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
432	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
433	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=EUCTR2013-004631-77-AT . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
434	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
435	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
436	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
437	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
438	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
439	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
440	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
441	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
442	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
443	ICTRP WHO. A Trial to Test for Bioequivalence Between NN1045 and NN5401 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01455142. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455142 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
444	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
445	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
446	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
447	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
448	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
449	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
450	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
451	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
452	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
453	ICTRP WHO. Effect of Bile Acids on GLP-1 Secretion. NCT01666223. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01666223 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
454	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
455	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
456	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
457	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
458	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
459	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
460	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
461	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
462	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
463	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=EUCTR2012-000209-63-SK . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
464	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
465	ICTRP WHO. Comparison of Two NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. NCT00966368. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00966368 .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.09.2018.	
466	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
467	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
468	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
469	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
470	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
471	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
472	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
473	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 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
474	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
475	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
476	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
477	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
478	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
479	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
480	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
481	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
482	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
483	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
484	ICTRP WHO. Efficacy and safety of insulin degludec in Japanese type 2 diabetes. JPRN-UMIN000011550. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011550 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
485	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
486	ICTRP WHO. Early Surfactant to Reduce Use of Mechanical	A1,

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Breathing in Low Birth Weight Infants. NCT00005774. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005774 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	Patientenpopulation nicht erfüllt
487	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
488	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
489	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
490	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
491	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
492	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
493	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
494	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. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012459 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
495	ICTRP WHO. Insulin Degludec 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
496	ICTRP WHO. The effects of insulin Degludec on glucose fluctuation in patients with type 1 diabetes. JPRN-UMIN000012198. Adresse:	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012198 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
497	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
498	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
499	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
500	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
501	ICTRP WHO. The efficacy 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
502	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
503	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
504	ICTRP WHO. Short-term efficacy and safety of Insulin Degludec in Japanese patients 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
505	ICTRP WHO. Effects of Shifting From Twice Daily Insulin Glargine or Detemir to Once Daily Insulin Degludec in Type 1 Diabetes. NCT02360254. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02360254 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
506	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
507	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
508	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
509	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
510	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
511	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
512	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
513	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
514	ICTRP WHO. Jikei-Evaluation of basal insulin analogue on (nocturnal) glycemc 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
515	ICTRP WHO. Jikei-Evaluation of basal insulin analogue on (nocturnal) glycemc 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 .	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	UMIN000013818. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
516	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
517	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
518	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
519	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
520	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
521	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
522	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
523	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-UMIN000012458 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
524	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
525	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
526	ICTRP WHO. Insulin Degludeg / Insulin Aspart BID injection therapy versus GLP-1 analogue Liraglutide and Insulin Degludec 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
527	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
528	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
529	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
530	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
531	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
532	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
533	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
534	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
535	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
536	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
537	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
538	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
539	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
540	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
541	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
542	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
543	ICTRP WHO. Population screening for colorectal cancer by colonoscopy or CT-colonography in the Netherlands.. NTR1829. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1829 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
544	ICTRP WHO. Efficacy and safety of thrice-weekly insulin degludec	A6, Studiendauer

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	nicht erfüllt
545	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
546	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
547	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
548	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
549	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
550	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
551	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
552	ICTRP WHO. Comparative study between effects of insulin degludec and glargine U300 on nighttime blood glucose fluctuation -Investigation using flash glucose monitoring system-. JPRN-UMIN000026829. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026829 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
553	ICTRP WHO. In Hiroshima, Tresiba (Insulin Degludec) Effect and Safty in Diabetes study. JPRN-UMIN000011037. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011037 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
554	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
555	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
556	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
557	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
558	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
559	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
560	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
561	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.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
562	ICTRP WHO. Basal and pre-meal insulin versus standard therapy for the inpatient management of type 2 diabetes: The IDA2 study. EUCTR2016-002910-38-DK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002910-38-DK . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
563	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
564	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
565	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
566	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
567	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
568	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
569	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
570	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
571	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	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	
572	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
573	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
574	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
575	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
576	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
577	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
578	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
579	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
580	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.	
581	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
582	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
583	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
584	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
585	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
586	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
587	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
588	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
589	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
590	ICTRP WHO. The Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes of Different Race and/or Ethnic Origin. NCT01043510.	A6, Studiendauer

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01043510 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
591	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
592	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
593	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
594	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
595	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
596	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
597	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
598	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
599	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-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	UMIN000029630. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
600	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
601	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
602	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
603	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
604	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
605	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
606	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
607	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
608	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
609	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
610	ICTRP WHO. The Effects of Erythropoietin (EPO) on the Transfusion Requirements of Very Low Birth Weight Infants. NCT01203514. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01203514 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
611	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
612	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
613	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
614	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
615	ICTRP WHO. antiplatelet effects of garlic. IRCT2012073110453N1. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012073110453N1 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
616	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
617	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
618	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
619	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
620	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN5401 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01590836. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590836 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
621	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
622	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
623	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
624	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
625 ^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
626	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
627	ICTRP WHO. A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01849289. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849289 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
628	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
629	ICTRP WHO. Non-interventional, Post Marketing Surveillance	A5, Studientypen

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	nicht erfüllt
630	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) 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.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
631	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
632	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
633	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
634	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
635	ICTRP WHO. The effects of Omega-3 and nano-curcumin on migraine disorder. IRCT2015073123434N1. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015073123434N1 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
636	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
637	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 .	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.09.2018.	
638	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=IRCT20150926024198N4 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
639	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
640	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
641	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
642	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
643	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
644	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
645	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
646 ^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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
647	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
648	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 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
649	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
650	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
651	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
652	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.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
653	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
654	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
655	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
656	ICTRP WHO. Treatment optimisation trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD.. ACTRN12617000087358. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000087358 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
657	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
658	ICTRP WHO. Which is the best long-acting insulin to reduce hypoglycemia ? 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
659	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
660	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
661	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
662 ^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
663	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
664	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
665	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:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02230618 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
666	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/2011/08/001962 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
667	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
668	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
669	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
670	ICTRP WHO. EGF106708 : Phase-III trial with adjuvant treatment of patients with ErbB2 overexpressing and/or amplified breast cancer who have undergone mastectomy 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
671	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
672	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
673	ICTRP WHO. A Clinical trial intended to compare two formulations of Capecitabine tablets, in patients with Breast Cancer, Duke'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
674	ICTRP WHO. Comparison of NN1250 with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes never treated with insulin.	A3, Vergleichstherapie

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	CTRI/2010/091/000024. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000024 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
675	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 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
676	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
677	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
678	ICTRP WHO. A clinical trial of Capecitabine 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
679	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
680	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
681	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
682	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
683	ICTRP WHO. Treatment of Chronic Frontal Sinusitis by a Simple	A2, Intervention nicht

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Technique Using Dilation Balloons. NCT02509663. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02509663 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	erfüllt
684	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
685	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
686	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
687	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
688	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
689	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
690	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
691	ICTRP WHO. Usefulness and safety of Faster-acting Insulin 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
692	ICTRP WHO. A clinical trial to study the bioequivalence study of	A2, Intervention nicht

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Capecitabine 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.	erfüllt
693	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/2017/08/009450 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
694	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
695	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
696	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
697	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
698	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
699	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
700	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
701	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
702	ICTRP WHO. Changes in stool habits and in the balance and regulation of bile acids after surgical removal of the gall bladder.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	EUCTR2016-004692-53-DK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004692-53-DK . Aufgerufen am: 04.09.2018.	erfüllt
703 ^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 . Aufgerufen am: 04.09.2018 ^a .	A2, Intervention nicht erfüllt
704	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
705	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
706	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
707	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
708	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
709	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
710	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
711	ICTRP WHO. Feasibility 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-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	003108-56-ES. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
712	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
713	ICTRP WHO. A Multiple Dose Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of 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.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
714	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
715	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 randomized placebo controlled clinical trial. IRCT201612014585N10. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201612014585N10 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
716	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
717	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
718	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
719	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
720	ICTRP WHO. A PHASE II STUDY OF EVEROLIMUS IN	A2, Intervention nicht

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	erfüllt
721	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
722	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. EUCTR2015-001596-48-SI. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001596-48-SI . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention 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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
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 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.	A2, Intervention 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	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	
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 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.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
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	A2, Intervention nicht

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	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.. CTRI/2012/10/003039. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/10/003039 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
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.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT02240381. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02240381 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
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
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	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	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 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.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
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. 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
772	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
773	EU Clinical Trials Register. 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 (Tou.... 2015-004843-38. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004843-38 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
774	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
775	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
776	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
777	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
778	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
779	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
780	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-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2016-002915-17. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
781	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
782	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
783	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
784	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.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
785	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
786	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
787	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
788	EU Clinical Trials Register. GLP-1 Receptor Agonist interVentlon for poor responders afTer bariAtric Surgery: The GRAVITAS trial. 2014-003923-23. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2014-003923-23. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
789	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
790	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
791	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
792	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
793	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
794	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
795	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
796	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-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2009-012923-27. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
797	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
798	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 combinatio.... 2008-005776-27. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005776-27 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
799	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
800	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
801	EU Clinical Trials Register. A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. 2009-010662-28. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010662-28 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
802	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
803	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. 2009-015754-38. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015754-38 . 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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005768-15 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011271-78 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
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 TM VII - Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs. basal-bolus therapy: A clinical	A2, Intervention nicht

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	erfüllt
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	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	
820	EU Clinical Trials Register. 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. 2009-015755-24. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015755-24 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, 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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
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-search/search?query=eudract_number:2015-005326-19 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
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.	A3, Vergleichstherapie 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.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001821-34 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
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 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.	A2, Intervention nicht erfüllt
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 the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment. 2008-005776-27. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	
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-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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 NN1250-3579 comparing safety and efficacy of NN1250 plus OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes. 2009-015754-38. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
845	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 1 diabetes. 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
846	PharmNet.Bund. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
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. 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.	A1, Patientenpopulation 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 Methotrexate Pharmacogenetics 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-	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	
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: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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 Arthritis Revised Protocol 03, incorporating Amendment 05 Pharmacogenetics 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	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	
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-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	
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 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.	A1, Patientenpopulation 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 4-483 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 4-483 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-483 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3582

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit und Sicherheit von IDeg 1x täglich in einem Basal-Bolus System in Kombination mit IAsp als Mahlzeiten Insulin mit/ohne Metformin und/oder Pioglitazon an Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-3-Studie, 52-wöchig, randomisiert, kontrolliert, offen, multizentrisch, multinational, parallel, Treat-to-target-Studie (Zuteilungsverhältnis 3:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Korrektur der Formulierung des Hauptausschlusskriteriums (Anpassung an Kriterium 3) von „nicht-zulassungskonformer Gebrauch jeglicher Begleitmedikation, einschließlich der OAD, die während der Studie fortgesetzt werden sollen“ auf „Kontraindikationen oder Einschränkungen (gemäß Zulassung oder lokaler Praxis) bezüglich der in der Studie erlaubten antidiabetischen Begleitmedikation (in den letzten drei Monaten vor Randomisierung) • Die Anforderung, die Gebrauchsinformation an alle Studienteilnehmer zu verteilen wurde entfernt (die Studienteilnehmer erhalten Gebrauchsanleitung für die Studienmedikation und die Sicherheitsinformation mit der Einverständniserklärung) • Informationen zu Verhütungsmaßnahmen in der Einverständniserklärung wurden geändert, da Insulin degludec kein signifikantes Risiko für eine Wirkstoff-Exposition eines Partners durch Ejakulat

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		birgt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhalt der Einverständniserklärung vor jeglichen studienbezogenen Tätigkeiten (studienbezogene Tätigkeiten sind festgelegt als jedes Verfahren, das unter Standardbehandlung des Patienten nicht durchgeführt worden wäre). • Mann oder Frau ≥ 18Jahre • Diabetes mellitus Typ 2 seit ≥ 6 Monate (klinisch gestellte Diagnose) • Laufende Behandlung mit einer Insulintherapie (Mischinsulin, nur Basalinsulin, Basal-Bolus [ein oder mehrere Bolusinsuline], nur Bolusinsulin, Pumpe) seit mind. drei Monaten \pm OAD vor der ersten Visite • HbA_{1c} zwischen einschließlich 7,0-10,0 % anhand zentraler Laboranalyse • BMI ≤ 40.0 kg/m² • Fähigkeit und Bereitschaft zur Einhaltung des Protokolls <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten (Exenatid, Liraglutid) und/oder Rosiglitazon innerhalb von drei Monaten vor der ersten Visite • Voraussichtlicher Wechsel der Begleitmedikation, von der bekannt ist, dass sie den Glucose-Metabolismus erheblich beeinflusst (systemische Kortikosteroide, Betablocker, Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer) • Kontraindikationen oder Einschränkungen (gemäß der Zulassung oder der lokalen Fachinformation) für die Anwendung der in der Studie zugelassen antidiabetischen Begleittherapie, (innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung) • Für Pioglitazon-Anwender: klinisch signifikante periphere Ödeme oder Kontraindikationen/Einschränkungen für die Anwendung von Pioglitazon • Kardiovaskuläre Erkrankungen innerhalb der letzten sechs Monate vor der ersten Visite (Schlaganfall, dekompensierte Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV nach NYHA, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Koronar-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>arterien-Bypass oder Angioplastie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierte behandelte/unbehandelte schwere Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) • Eingeschränkte Leberfunktion, definiert als ALAT $\geq 2,5$x Obergrenze des Normalwertes (eine Nachprüfung durch das Zentrallabor innerhalb einer Woche nach Erhalt der Ergebnisse war zulässig, wobei das Ergebnis der letzten Probe eindeutig sein soll) • Eingeschränkte Nierenfunktion (Serum-Kreatinin ≥ 125 μmol/L ($\geq 1,4$ mg/dL) für Männer und ≥ 110 μmol/L (≥ 1.3 mg/dL) für Frauen oder entsprechend der Länderzulassung für den Metformingebrauch (eine Nachprüfung innerhalb einer Woche nach Erhalt der Ergebnisse war zulässig, wobei das Ergebnis der letzten Probe eindeutig sein soll) • Wiederholt auftretende schwere Hypoglykämien (mehr als eine schwere Hypoglykämie pro Jahr) oder fehlende Hypoglykämiewahrnehmung, die vom Prüfarzt festgestellt wurde oder Hospitalisierung aufgrund diabetischer Ketoazidose während der letzten sechs Monate • Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die laut Prüfarzt behandelt werden müssen • Schwangere oder stillende Frauen, Frauen, die versuchen schwanger zu werden oder nicht ausreichende empfängnisverhütende Maßnahmen gemäß den lokalen Anforderungen (Deutschland: Implantate, injizierbare Arzneimittel, kombinierte orale Kontrazeptiva, hormonelle Spirale, sexuelle Enthaltbarkeit oder vasktomierter Partner) verwenden • Krebs oder Krebs-Vorerkrankungen (außer Basalzellen- oder squamöser Hautkrebs) • Alle klinisch signifikanten Erkrankungen (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)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Frühere Teilnahme an dieser Studie (Teilnahme ist als Randomisierung definiert, erneutes Screening bei Screening-Versagern war im Rahmen der Rekrutierungsphase nur einmal innerhalb des Rekrutierungszeitraums erlaubt) • Bekannte oder vermutete Allergien auf eine der Studienmedikationen oder verwandte Produkte • Einnahme eines anderen Prüfpräparats innerhalb eines Monats vor der ersten Visite • Blutspende oder Teilnahme an anderen Studien innerhalb eines Monats vor der ersten Visite • Bekannter oder vermuteter Missbrauch von Alkohol, Betäubungsmitteln oder illegalen Drogen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>52-wöchige, multizentrische, kontrollierte, randomisierte, parallele, offene Studie mit 123 Studienzentren in 12 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 Zentren in Bulgarien • 8 Zentren in Deutschland • 1 Zentrum in Hong Kong • 4 Zentren in Irland • 11 Zentren in Italien • 5 Zentren in Rumänien • 6 Zentren in Russland • 4 Zentren in Slowakei • 5 Zentren in Südafrika • 9 Zentren in Spanien • 3 Zentren in der Türkei • 59 Zentren in den Vereinigten Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Geeignete Patienten beendeten ihre laufende antidiabetische Behandlung, ausgenommen Metformin und Pioglitazon, und wurden in einen von zwei Armen randomisiert (zweite Visite, Woche 0):</p> <p>IDeg (100 E/mL, 3 mL FlexPen[®]) 1x täglich zum Abendessen + IAsp (NovoRapid[®]/NovoLog[®] 100 E/mL, 3 mL FlexPen) 3x täglich vor den Mahlzeiten, ggf. zusätzlich zu einer vierten Mahlzeit, titriert nach Titrationsschema ± Metformin ± Pioglitazon; IGLar (Lantus[®] 100 E/mL, 3 mL SolarStar[®]) je nach Zulassung 1x täglich entsprechend Zulassung und dosiert nach Titrationsschema des Protokolls + IAsp (NovoRapid[®]/NovoLog[®] 100 E/mL, 3 mL FlexPen) 3x täglich vor den Mahlzeiten, ggf. zusätzlich zu einer vierten Mahlzeit, titriert</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach Titrationsschema ± Metformin ± Pioglitazon</p> <p>Alle Insulin-Injektionen wurden subkutan verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Allen Patienten wurde angeboten, nach Ende der Studie an einer 26-wöchigen Verlängerungsphase der Studie teilzunehmen.</p> <p><u>Lang wirkendes Insulin:</u></p> <p>Bei vorheriger Therapie mit 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde die Anzahl der Insulineinheiten beibehalten.</p> <p>Bei vorheriger Therapie mit mehr als 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde die Dosis bei IGLar um 20-30 % reduziert, bei IDeg konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.</p> <p>Bei Mischinsulin wurde der tägliche Bedarf an kurz wirkendem Insulin berechnet: Bei vorheriger Therapie mit 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde die Anzahl der Einheiten beibehalten. Bei Anwendung von mehr als 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde die Dosis bei IGLar um 20-30 % reduziert, bei IDeg konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.</p> <p>Wenn kein lang wirkendes Insulin vor der Studie eingesetzt wurde, wurde mit 10 E IDeg oder IGLar begonnen.</p> <p>Die Insulindosis (IDeg oder IGLar) wurde basierend auf den Durchschnittswerten der NPG (vor dem Frühstück, gemessen an drei aneinander folgenden Tagen) entsprechend folgendem Algorithmus angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 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) <p><u>Kurz wirkendes Insulin:</u></p> <p>Bei einer Vortherapie mit kurz wirkendem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Insulin wurde die Anzahl der Einheiten beibehalten.</p> <p>Bei Vortherapie mit Mischinsulin (premixed, self-mixed) wurde die Gesamtanzahl der Einheiten berechnet und durch die Anzahl der Mahlzeiten geteilt.</p> <p>Bei keiner Vortherapie mit kurz wirkendem Insulin wurde mit 4 E zu jeder Mahlzeit begonnen.</p> <p>IAsp wurde anhand des durchschnittlichen präprandialen Blutzuckers titriert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5,0 mmol/L (< 90 mg/dL) => keine Anpassung • < 8,0 mmol/L (< 144 mg/dL) => +2 E • < 10,0 mmol/L (< 180 mg/dL) => +3 E • ≥ 10,0 mmol/L (≥ 180 mg/dL) => +4 E <p>Die Dosis vor dem Frühstück wurde anhand des mittleren Blutzuckers vor dem Mittagessen titriert, die Dosis vor dem Mittagessen anhand des mittleren Blutzuckers vor dem Abendessen, die Dosis vor dem Abendessen anhand des mittleren Blutzuckers vor dem Zubettgehen. Eine zusätzliche Dosis war erlaubt, um eine zusätzliche Mahlzeit abzudecken.</p> <p><u>Metformin und Pioglitazon</u> waren keine Studienmedikation und wurden nicht von Novo Nordisk zur Verfügung gestellt. Die OAD-Therapie zu Studienbeginn sollte während der Studie beibehalten werden. Diese Therapie (Dosis und Häufigkeit) sollte während der Behandlungsphase nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.</p>

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	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u> Veränderung des HbA_{1c}-Wertes von Studienbeginn bis Studienende (nach 52 Wochen Behandlung)</p> <p><u>Konfirmatorische sekundäre Zielkriterien zur Überlegenheit bezüglich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämien • NPG (analysiert im Zentrallabor) • Ergebnisse der SMPG vor dem Frühstück (beim gleichen Patienten) • Häufigkeit der Zielwelterreichung für HbA_{1c} ohne hypoglykämische Episoden (HbA_{1c}-Zielwert nach ADA < 7 %, HbA_{1c}-Zielwert nach International Diabetes Federation (IDF) ≤ 6,5 %) <p><u>Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit und Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit der Zielwelterreichung für HbA_{1c} • 9-Punkte-SMPG-Profil • 4-Punkte-SMPG-Profil für Dosisanpassungen • Insulindosis • Körpergewicht • Unerwünschte Ereignisse • Hypoglykämien • Klinische und labormedizinische Beurteilungen • Kardiovaskuläre Risikofaktoren • Patientenberichtete Endpunkte (PRO) <p>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).</p> <p>Erhebungszeitpunkte der Endpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde anhand des primären Studienziels bestimmt, das die Wirksamkeit von IDeg + IAs ± Metformin ± Pioglitazon 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 + IAsp ± Metformin ± Pioglitazon 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 stat. 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 5-25 % der Patienten vom <i>per protocol</i> PP-Analysis Set ausgeschlossen werden, ergab sich schließlich eine Mindestanzahl von 984 zu randomisierende Patienten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Zwischenanalysen:</u> Für diese Studie wurden Zwischenanalysen weder geplant noch durchgeführt.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>darstellt</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Glucosemetabolismus beeinflussen könnte • Blutspende oder Teilnahme an anderen Studien im Verlauf dieser Studie • Mangelnde Wirksamkeit: Nach Woche zwölf: 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	Die Randomisierung wurde mit Hilfe von IV/WRS vorgenommen (3:1).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wurde hinsichtlich der Insulintherapie zum Screening stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basal-Bolus: Basalinsulin mind. 1x täglich und Bolusinsulin mind. 2x täglich, oder Pumpe • Basal: Basalinsulin mind. 1x täglich und kein Bolusinsulin • Andere: jegliche andere Insulintherapie die oben nicht erwähnt wurde, inklusive Mischinsulin (pre-mixed)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Randomisierung wurde mit Hilfe von IV/WRS vorgenommen (3:1)
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer</p>	<p>Nicht berichtet.</p> <p>IV/WRS wurde zur Durchführung des Screenings, der Randomisierung, für die Berichterstattung von Screening-Versagern</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	und Abbrüchen, Zuweisung der Studienmedikation, Dokumentation der Studienmedikation und Studienbeendigung verwendet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die gesamte Studie wurde unverblindet durchgeführt.</p> <p>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).</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Vor dem Hintergrund einer vollständigen, den Anforderungen an die Dossievorlage 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.</p> <p>Die ursprünglichen, für den Studienbericht verwendeten statistischen Methoden werden nachfolgend beschrieben:</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den festen Faktoren Behandlungsarm, Antidiabetes-Therapie beim Screening (Basal-Bolusinsulin Regimen, Basalinsulin allein, andere Regimen), Geschlecht und Region (Europa, Nordamerika, Afrika, Asien), sowie den Kovariablen Alter und Ausgangswert des HbA_{1c}, analysiert. Die Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen wurde direkt aus dem Modell geschätzt. Nicht-Unterlegenheit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 $H_0: D > 0,4$ Prozentpunkte vs. Alternativhypothese $H_A: D \leq 0,4$ 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 (alle randomisierten Patienten; die statistische Evaluation des FAS folgte nach dem ITT-Prinzip) unterhalb von 0 Prozentpunkte lag.</p> <p><u>(Konfirmatorische) sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl schwerer Hypoglykämien oder nicht schwerer Hypoglykämien: 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 innerhalb eines Patienten des (vor dem Frühstück gemessenen) SMPG-Wertes nach 52 Wochen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des CV%-Behandlungsverhältnisses unterhalb von 1 lag. • HbA_{1c} Zielerreichung $< 7,0\%$ am Ende der Studie ohne bestätigte Hypoglykämie während der letzten 12 Wochen der Behandlung: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des OR unterhalb 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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: 755 Patienten IGlar: 251 Patienten b) IDeg: 753 Patienten IGlar: 251 Patienten c) Auswertung für das vorliegende Nutzen-dossier erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (FAS): IDeg: 744 Patienten IGlar: 248 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: 137 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n = 31) Unzureichende Wirksamkeit (n = 3) Protokollverletzung (n = 23) Ausschlusskriterien (n = 8) Weitere Gründe (n = 72) IGlar: 40 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n = 9) Unzureichende Wirksamkeit (n = 0) Protokollverletzung (n = 12) Ausschlusskriterien (n = 2) Weitere Gründe (n = 17)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Initiierung der Studie: 01.Sept. 2009 Beendung der Studie: 28. Okt. 2010
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.

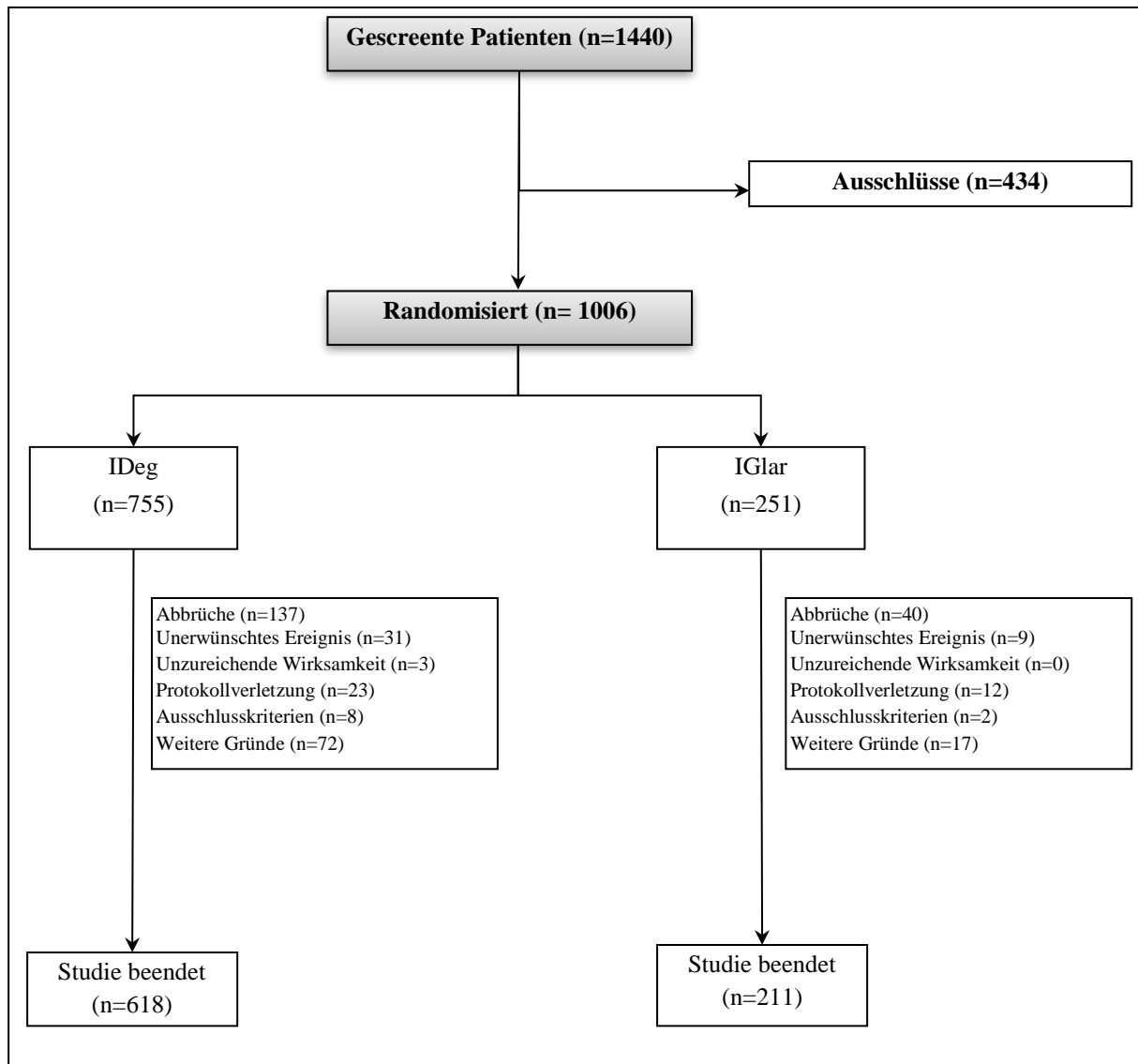


Abbildung 130: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3582

Tabelle 4-484 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3667 (Extension zur Studie NN1250-3582)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Langfristige Sicherheit und Verträglichkeit (Wirksamkeit als sekundäre Endpunkte) von IDeg (1x täglich) im Vergleich zu IGLar (1x täglich), jeweils in einem Basal-Bolus-Regime in Kombination mit IAsp als Mahlzeiten-Insulin mit/ohne Metformin mit/ohne Pioglitazon bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die die 52-wöchige Studie NN1250-3582 beendeten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	26-wöchige, kontrollierte, offene, multinationale, multizentrische, Phase 3a, Treat-to-target-Extensionsstudie mit zwei parallelen Studienarmen. Patienten der Studie NN1250-3582, 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 sieben relevante (ein globales und sechs lokale) Amendments des endgültigen Protokolls vom 14. Dez. 2009 vorgenommen. Die Amendments 1, 2 und 3 wurden vor Studienbeginn, die Amendments 5, 6, 7 und 8 nach Studienbeginn implementiert (Nummer 4 wurde bei der Nummerierung der Amendments irrtümlich ausgelassen). Bei keiner der oben genannten 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 5 (lokal, Italien, Studienzentrum 305) vom 25. Okt. 2010 Aktualisierung des Anhangs II zum Studienprotokoll, um die Änderungen bezüglich des „Principal Investigator“ am Studienstandort "Università Ospedale di Perugia Monteluce"

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		festzuhalten Amendment 6 (lokal, Irland) vom 17. Dez. 2010 Änderungen bezüglich der Positionen „National Coordinating Investigator“ und „Principal Investigator“ Amendment 7 (lokal, Bulgarien) vom 17. Jan. 2011 Ergänzung des Textes zu den Vorsichtsmaßnahmen bei der Therapie mit Thiazolidindionen (TZD) und Kombinationstherapie mit Insulin in der Einverständniserklärung Amendment 8 (global) vom 25. Feb. 2011 <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Studienprotokolls durch Novo Nordisk A/S bezüglich der Sicherheitsanalysen der Laborwerte • Korrekturen der Fehler in den Abschnitten 10.1 und 11 des Protokolls
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erhalt der Einverständniserklärung vor jeglichen extensionsstudienbezogenen Tätigkeiten (extensionsstudienbezogene Tätigkeiten sind festgelegt als jede Maßnahme, die unter Standardbehandlung des Patienten (bzw. während der Studie NN1250-3582) nicht durchgeführt worden wären) 2. Beendigung der 52-wöchigen Behandlungsphase der Studie NN1250-3582 (d.h. erfolgreiches Absolvieren der Visite 41 der Studie NN1250-3582) <u>Ausschlusskriterien</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Teilnahme an dieser Studie (definiert als Teilnahme an jeglicher Maßnahme 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 vasktomierter Partner) 3. Absehbare Änderung der Begleitmedikation, von der bekannt ist, dass sie den Glucose-Metabolismus erheblich beeinflusst (wie systemische Kortikosteroide, Betablocker, MAO-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hemmer)</p> <p>4. Für Pioglitazon-Anwender: klinisch relevante periphere Ödeme oder Kontraindikationen/Einschränkungen für die Anwendung von Pioglitazon</p> <p>Die Nichterfüllung eines der obengenannten 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.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>113 Studienzentren in 12 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 Zentren in Bulgarien • 8 Zentren in Deutschland • 1 Zentrum in Hong Kong • 4 Zentren in Irland • 10 Zentren in Italien • 5 Zentren in Rumänien • 5 Zentren in Russland • 4 Zentren in Slowakei • 5 Zentren in Südafrika • 9 Zentren in Spanien • 3 Zentren in der Türkei • 51 Zentren in den Vereinigte Staaten <p>Sponsor: Novo Nordisk A/S, Dänemark</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Bei der Screening-Visite zur Studie NN1250-3667 (die am gleichen Tag wie die Abschlussbehandlungs-Visite der Studie NN1250-3582 stattfand) wurde die Eignung der Patienten für die 26-wöchige Extensionsstudie festgestellt.</p> <p>Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuft Patienten haben die Studienmedikationen bei Eintritt in die Extensionsstudie entsprechend der Randomisierung in der Hauptstudie NN1250-3582 fortgesetzt: Insulin degludec + Insulin Aspart ± Metformin ± Pioglitazon und Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin ± Pioglitazon).</p> <p>Die Dosierung wurde entsprechend den SMPG Messungen angepasst. Die Anpassungen der Insulindosen erfolgten entsprechend dem Titrationsalgorithmus im</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokoll.</p> <p><u>Metformin und Pioglitazon</u></p> <p>Die OAD-Therapie mit Metformin und Pioglitazon sollte wie in der Studie NN1250-3582 fortgesetzt werden. Diese Therapie (Dosis und Häufigkeit) sollte auch während der Extensionsphase nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.</p> <p>Zur Intervention in der zugehörigen Hauptstudie NN1250-3582 siehe Item 5 im entsprechenden CONSORT-Statement.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäre Endpunkte (zur langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Hypoglykämien • Klinische Untersuchungen • Labormedizinische Untersuchungen • Körpergewicht • Insulindosis <p><u>Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Wert (diverse Auswertungen) • NPG (analysiert im Zentrallabor) • 9-Punkte SMPG Profil • 4-Punkte SMPG Profil für Dosisanpassungen <p>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).</p> <p>Erhebungszeitpunkte der Endpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		<p>Table 9-9 Visit Flow Chart (26-Week Extension Trial)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Trial NN1250-3667 Type 2</th> <th rowspan="2">Screen</th> <th colspan="16">1-26 weeks</th> <th rowspan="2">FU</th> </tr> <tr> <th colspan="16">Visits</th> </tr> <tr> <th>Visit number (V)</th> <th>V43¹</th> <th>P44</th> <th>P45</th> <th>V46</th> <th>P47</th> <th>V48</th> <th>P49</th> <th>V50</th> <th>P51</th> <th>V52</th> <th>P53</th> <th>V54</th> <th>P55</th> <th>V56</th> <th>V57</th> <th>V58</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Phase Contact number (P)</td> <td>S2²</td> <td>S3</td> <td>S4</td> <td>S5</td> <td>S6</td> <td>S7</td> <td>S8</td> <td>S9</td> <td>S10</td> <td>S11</td> <td>S12</td> <td>S13</td> <td>S14</td> <td>S15</td> <td>S16</td> <td>S17</td> <td>S18</td> </tr> <tr> <td>Time of visit³ (weeks)</td> <td>S2²</td> <td>S3</td> <td>S4</td> <td>S5</td> <td>S6</td> <td>S7</td> <td>S8</td> <td>S9</td> <td>S10</td> <td>S11</td> <td>S12</td> <td>S13</td> <td>S14</td> <td>S15</td> <td>S16</td> <td>S17</td> <td>S18</td> </tr> <tr> <td>Visit window (days)</td> <td>-5²</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> </tr> <tr> <td>Visit window (days)</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> <td>-5</td> </tr> <tr> <td colspan="18">SUBJECT RELATED INFO ASSESSMENTS</td> </tr> <tr> <td>Informed consent⁴</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Inclusion/Exclusion criteria</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Withdrawal criteria</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Concomitant medication</td> <td>x⁵</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Body weight⁶</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="18">EFFICACY</td> </tr> <tr> <td>Fasting plasma glucose⁷</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c}</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4-point profile⁸</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>9-point profile⁹</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="18">SAFETY</td> </tr> <tr> <td>Adverse events¹⁰</td> <td>x¹¹</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Biochemistry</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Haematology</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lipids¹²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Urea nitrogen¹³</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pregnancy test¹⁴</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Urine Albumin creatinine ratio</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ECG - 12 lead</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Eye examination (fundus: photo)</td> <td>x¹⁵</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hypoglycaemic episodes</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Physical examination</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vital signs</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="18">OTHER ASSESSMENTS</td> </tr> <tr> <td>End of trial</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="18">TRIAL MATERIAL</td> </tr> <tr> <td>IV W/S call</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Drug accountability (W/S)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dispensing visit</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dispense Directions for Use</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>First date and dose on trial insulin</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dose of trial insulin, on 3 days before visit</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Dose of OAD treatment on day prior to visit</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>New dose of trial insulin</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Last date and dose on trial insulin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date, type and dose of antidiabetic treatment (follow-up)¹⁶</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="18">REMARKS</td> </tr> <tr> <td>Adverse event during</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Notes made of change in OAD dose or treatment</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> </tbody> </table> <p>ECG = electrocardiogram; FU = follow-up; HbA_{1c} = glycosylated haemoglobin; IV/W/S = interactive voice/web response system; SMPG = self-measured plasma glucose; OAD = oral antidiabetic drug</p> <p>¹ A phase contact could have been converted to a visit if for instance further attention was needed.</p> <p>² Start of extension trial NN1250-3667 screening visit (Visit 43) was same day as trial NN1250-3582 end of treatment (Visit 41). Visit 41 (follow-up visit) in main trial (NN1250-3582) was only intended for subjects who did not wish to participate in this extension trial.</p> <p>³ Time of visit was always calculated in relation to the actual date of the screening visit (Visit 43).</p> <p>⁴ Follow-up visit (Visit 58) was not to be performed earlier than 7 days after end-of-treatment (Visit 57).</p> <p>⁵ The informed consent process including seeking informed consent was to preferably take place during trial NN1250-3582 and at the latest at the screening visit (Visit 43) before any trial-related activities took place.</p> <p>⁶ Concomitant medication recorded during trial NN1250-3582, which was still being taken at start of trial NN1250-3667 was to be transcribed by the investigator to a concomitant medication form for trial NN1250-3667.</p> <p>⁷ Fasting visits: The subjects attended Visits 50 and 57 fasting, having consumed only water since midnight for measurement of weight and fasting plasma glucose (Visits 50 and 57) and lipids (Visit 57). No diabetes medication was allowed on the day of the visit before the blood sample had been drawn. If the subjects attended the site in a non-fasting condition the visit was to be re-scheduled within the next 2 working days.</p> <p>⁸ 4-point profiles: self-measured plasma glucose (SMPG) were to be performed preferably on the 3 consecutive days just before phone contact 44/Visit 57. Measurements, in both treatment arms, were to be taken before breakfast, lunch, main evening meal and bedtime.</p> <p>⁹ 9-point profiles (SMPG) were to be started in the morning 2 days before Visit 50 and 57. 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 a.m. and before breakfast on the following day. Please note that the 9-point profile was overlapping with the 4-point profile of the following day.</p> <p>¹⁰ Adverse events were not to be linked between trial NN1250-3582 and NN1250-3667. Adverse events that were not yet occurred by the end of trial NN1250-3582 were to be followed-up in the eCRF for NN1250-3582 trial or on paper A/E follow-up forms for the NN1250-3582 trial.</p> <p>¹¹ Adverse events were to be collected from the time the first trial-related procedure had taken place at trial NN1250-3667 screening visit (Visit 43) and not from the time of informed consent if earlier than Visit 43.</p> <p>¹² Pregnancy test: At Visit 43 a urine pregnancy test and at Visit 57 a blood pregnancy test were to be performed in women of childbearing potential. During the trial a urine pregnancy test was to be performed if a menstrual period was missed or whenever pregnancy was suspected. If at phone contacts, subjects reported missed menstrual period, the subject was to attend the site for a urine pregnancy test.</p> <p>¹³ Fundoscopy/fundusphotography was to be only performed at screening visit (Visit 43) if not performed at end-of-treatment visit in trial NN1250-3582 (Visit 41). If applicable the fundoscopy/fundusphotography was to be preferably performed within 3 weeks after Visit 43.</p> <p>¹⁴ Fundoscopy/fundusphotography performed within a period of 3 weeks before end-of-treatment visit (Visit 57) was acceptable if results were available at the visit.</p> <p>¹⁵ If a subject discontinued in trial NN1250-3667 due to an ongoing adverse event from trial NN1250-3582, the primary reason for discontinuation was to be entered under 'Other' in the End of Trial form.</p> <p>¹⁶ Antidiabetic treatment: date, type and dose during Days 1, 3 and 5 after Visit 57 and on the day just before Visit 58. Instruction was to be given at trial start and as required.</p> <p>¹⁷ Instruction/handout of glucose meter was to be only supplied if the blood glucose meter from NN1250-3582 could not be re-used.</p>	Trial NN1250-3667 Type 2	Screen	1-26 weeks																FU	Visits																Visit number (V)	V43 ¹	P44	P45	V46	P47	V48	P49	V50	P51	V52	P53	V54	P55	V56	V57	V58	Phase Contact number (P)	S2 ²	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	S18	Time of visit ³ (weeks)	S2 ²	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	S18	Visit window (days)	-5 ²	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	Visit window (days)	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	SUBJECT RELATED INFO ASSESSMENTS																		Informed consent ⁴	x																	Inclusion/Exclusion criteria	x																	Withdrawal criteria	x	x	x	x	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	x	x	Body weight ⁶																		EFFICACY																		Fasting plasma glucose ⁷																		HbA _{1c}																		4-point profile ⁸		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	9-point profile ⁹																		SAFETY																		Adverse events ¹⁰	x ¹¹	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Biochemistry																		Haematology																		Lipids ¹²																		Urea nitrogen ¹³																		Pregnancy test ¹⁴	x																	Urine Albumin creatinine ratio																		ECG - 12 lead																		Eye examination (fundus: photo)	x ¹⁵																	Hypoglycaemic episodes		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Physical examination																		Vital signs																		OTHER ASSESSMENTS																		End of trial																		TRIAL MATERIAL																		IV W/S call	x																	Drug accountability (W/S)																		Dispensing visit	x																	Dispense Directions for Use	x																	First date and dose on trial insulin	x																	Dose of trial insulin, on 3 days before visit	x	x	x	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	x	x	x	New dose of trial insulin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Last date and dose on trial insulin																		Date, type and dose of antidiabetic treatment (follow-up) ¹⁶																		REMARKS																		Adverse event during																		Notes made of change in OAD dose or treatment	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Trial NN1250-3667 Type 2	Screen	1-26 weeks																FU																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		Visits																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Visit number (V)	V43 ¹	P44	P45	V46	P47	V48	P49	V50	P51	V52	P53	V54	P55	V56	V57	V58																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Phase Contact number (P)	S2 ²	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	S18																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Time of visit ³ (weeks)	S2 ²	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	S18																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Visit window (days)	-5 ²	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Visit window (days)	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
SUBJECT RELATED INFO ASSESSMENTS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Informed consent ⁴	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Inclusion/Exclusion criteria	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Withdrawal criteria	x	x	x	x	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	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Body weight ⁶																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
EFFICACY																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Fasting plasma glucose ⁷																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
HbA _{1c}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
4-point profile ⁸		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
9-point profile ⁹																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
SAFETY																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Adverse events ¹⁰	x ¹¹	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Biochemistry																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Haematology																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Lipids ¹²																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Urea nitrogen ¹³																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Pregnancy test ¹⁴	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Urine Albumin creatinine ratio																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
ECG - 12 lead																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Eye examination (fundus: photo)	x ¹⁵																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Hypoglycaemic episodes		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Physical examination																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Vital signs																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
OTHER ASSESSMENTS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
End of trial																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
TRIAL MATERIAL																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
IV W/S call	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Drug accountability (W/S)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Dispensing visit	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Dispense Directions for Use	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
First date and dose on trial insulin	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Dose of trial insulin, on 3 days before visit	x	x	x	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	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
New dose of trial insulin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Last date and dose on trial insulin																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Date, type and dose of antidiabetic treatment (follow-up) ¹⁶																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
REMARKS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Adverse event during																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Notes made of change in OAD dose or treatment	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
7	Fallzahl																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl der Extensionsstudie ergab sich aufgrund der Anzahl Patienten, die die Hauptstudie NN1250-3582 beendeten und an der Extensionsstudie (NN1250-3667) teilnahmen. Es wurde geschätzt, dass 75 % der Patienten,																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die die Hauptstudie beenden, an der Extensionsstudie teilnehmen würden und dass mindestens 85 % dieser Patienten die Extensionsstudie beenden würden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Zwischenanalysen:</u> Für diese Studie wurden weder Zwischenanalysen geplant noch durchgeführt.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 in die Hauptstudie (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 Glucosemetabolismus beeinflussen könnte • Blutspende oder Teilnahme an einer anderen Studie im Verlauf dieser Studie • Mangelnde Wirksamkeit: Nach Woche zwölf 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	In der Extensionsstudie NN1250-3667 fand keine erneute Randomisierung statt. Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestufteten Patienten (insgesamt 757) haben die Studienmedikationen wie in der Studie NN1250-3582 fortgesetzt: Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin ± Pioglitazon (n = 566) und Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin ± Pioglitazon (n = 191). Somit wurde das 3:1 Randomisierungsverhältnis der Studie NN1250-3582 beibehalten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In der Extensionsstudie NN1250-3667 fand keine erneute Randomisierung statt. Die Randomisierung in der Hauptstudie NN1250-3582 wurde bezüglich der Insulintherapie zum Screening stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • Basal-Bolus: Basalinsulin mind. 1x täglich und Bolusinsulin mind. 2x täglich, oder Pumpe • Basal: Basalinsulin mind. 1x täglich und kein Bolusinsulin • Andere: jegliche andere Insulintherapie die oben nicht erwähnt wurde, inklusive Mischinsulin (pre-mixed)
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 NN1250-3667 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 NN1250-3667 fand keine erneute Randomisierung statt.
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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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	<p>Vor dem Hintergrund einer vollständigen, den Anforderungen an die Dossievorlage 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.</p> <p>Die ursprünglichen, für den Studienbericht verwendeten statistischen Methoden werden nachfolgend beschrieben:</p> <p>Alle Endpunkte zur Wirksamkeit sowie Hypoglykämien, Körpergewicht und Lipide wurden anhand des FAS (alle randomisierten Patienten; die statistische Evaluation des FAS erfolgte nach dem ITT-Prinzip) ausgewertet. Andere Endpunkte zur Sicherheit wurden anhand des SAS (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) ausgewertet.</p> <p>Die Auswertungen für Hypoglykämien (diverse Definitionen), labormedizinische Untersuchungen und HbA_{1c}-Wert wurden für das ETS (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Extensionphase bekommen haben) wiederholt, um die Stabilität der Ergebnisse zu bewerten. Die Auswertungen für den HbA_{1c}-Wert wurden für das PP-Analyse Set (alle Patienten mit einer validen Erhebung des primären Endpunktes, die sich Studienprotokollkonform verhalten haben und mindestens 12 Wochen behandelt wurden) wiederholt.</p> <p><u>Primäre Analyse zur Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. UE wurden nach MedDRA Version 14.0 kodiert und als Rate der Ereignisse (Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre (PYE))

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl bestätigter (PG < 3,1 mmol (56 mg/dL)) und schwerer Hypoglykämien wurde 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. Bestätigte nächtliche Hypoglykämien (zwischen 00:01 Uhr und 05:59 Uhr) wurden getrennt ausgewertet. Nächtliche schwere Hypoglykämien wurden aufgrund der niedrigen Ereigniszahlen nicht ausgewertet. • Veränderung des Körpergewichts (von Studienbeginn) 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. <p><u>Sekundäre Analysen zur Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Wert (diverse Auswertungen) – 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. • 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 als Kovariate und Patient als zufälliger Effekt). Anhand dieser Analyse wurden Mittelwerte pro Behandlungsarm sowie relevante Behandlungsunterschiede zwischen den Armen ermittelt und untersucht. • Mittelwert und Variabilität des 9-Punkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 entsprechende Werte zu Studienbeginn, analysiert (mit einer vorherigen Logtransformation zur Analyse der Variabilität des 9-Punkte SMPG Profils).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4-Punkte SMPG Profil für Dosisanpassungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Plasmaglucose-Mittelwert (vor dem Frühstück gemessen) wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den fixen Faktoren Behandlung, Antidiabetische Behandlung beim Screening, Geschlecht und Land/Region, sowie den Kovariaten Alter und entsprechender Plasmaglucose-Mittelwert zu Studienbeginn, analysiert. ○ 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.
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 <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<ul style="list-style-type: none"> a) In der Extensionsstudie fand keine erneute Randomisierung statt. b) IDeg: 566 Patienten (nur NN1250-3667, ohne NN1250-3582) IGlar: 191 Patienten (nur NN1250-3667, ohne

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		NN1250-3582) c) Auswertung für das vorliegende Nutzen- dossier erfolgte basierend auf dem FAS: IDeg: 744 Patienten IGlar: 248 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	IDeg: 27 Abbrüche während Extension Unerwünschtes Ereignis (n = 4) Unzureichende Wirksamkeit (n = 1) Protokollverletzung (n = 5) Ausschlusskriterien (n = 6) Weitere Gründe (n = 11) IGlar: 8 Abbrüche während Extension Unerwünschtes Ereignis (n = 0) Unzureichende Wirksamkeit (n = 1) Protokollverletzung (n = 0) Ausschlusskriterien (n = 2) Weitere Gründe (n = 5)
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 26 Wochen Behandlungsphase und mindestens einer Woche Follow-up. Beginn der Studie: 01. Sept. 2010 Ende der Studie: 10. Mai 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

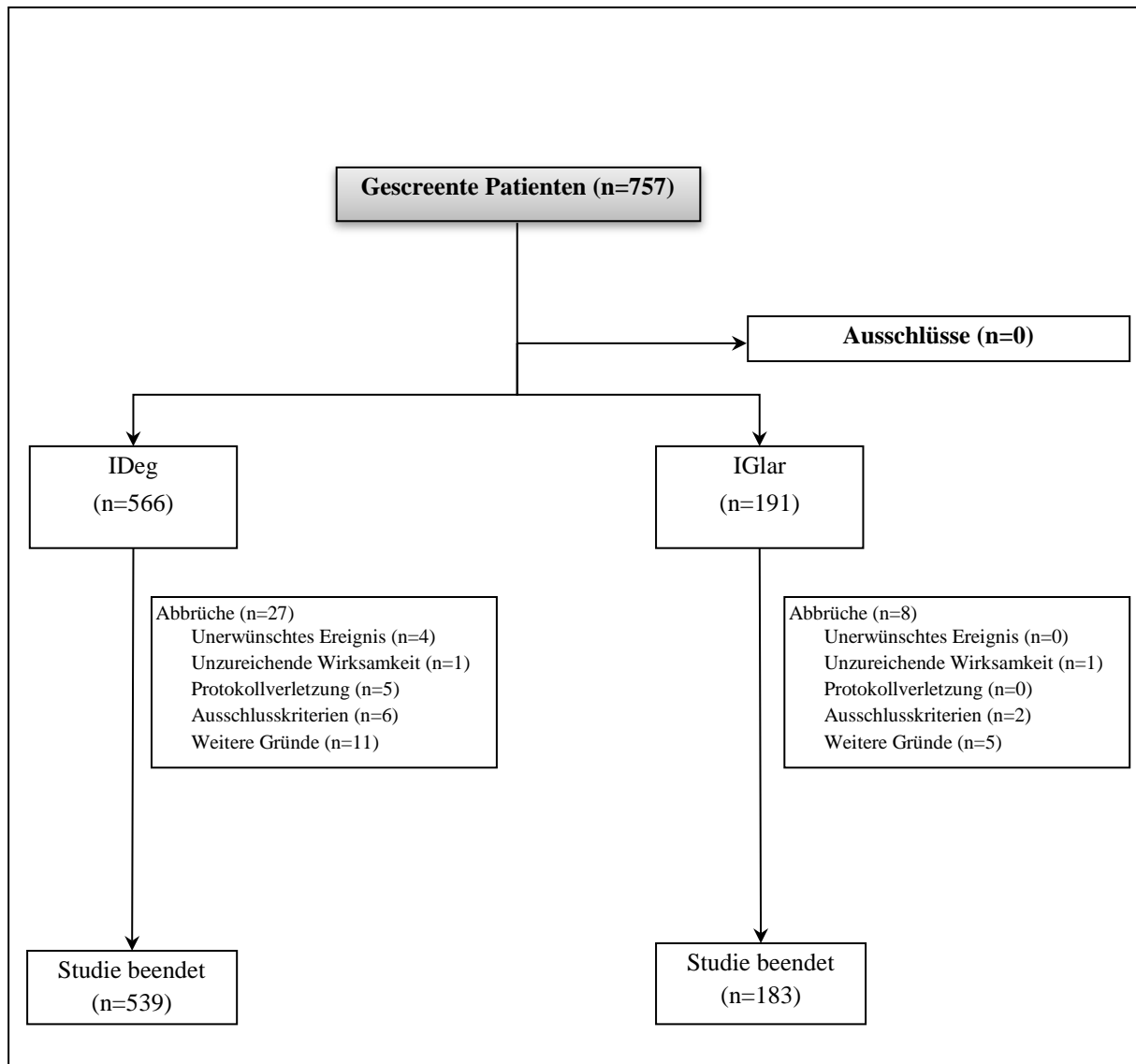


Abbildung 131: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3667

Tabelle 4-485 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3668

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei verschiedenen Dosierungen von IDeg oder IGLar mit oder ohne Kombination von OAD bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-3, 26-wöchige, randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, multinationale, dreiarmlige, Treat-to-target-Studie (Zuteilungsverhältnis 1:1:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ungarn: Aktualisierung der Patienteninformation/Einwilligungserklärung entsprechend Protokoll Version 3.0 bezüglich der Meldung einer Schwangerschaft eines Partners von Studienteilnehmern und des Wortlautes für die Anforderungen an männliche Verhütung.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weibliche oder männliche Patienten ≥ 18 Jahre mit klinisch diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 ≥ 6 Monate • Laufende Behandlung: OAD Basalinsulin oder Kombination aus beiden zugelassene OAD sind: <ul style="list-style-type: none"> a. Metformin b. Insulin freisetzende Medikamente (Sulfonylharnstoffe oder Glinide) c. Pioglitazon mit unveränderter Dosis in den letzten drei Monaten vor der ersten Visite mit den Mindestdosen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Metformin-Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit mindestens 1000 mg maximal 1500 mg täglich ○ Insulin freisetzende Medikamente wie Sulfonylharnstoffe oder Glinide mit mindestens der Hälfte der täglichen Maximaldosis nach Länderzulassung ○ Pioglitazon mit einer unveränderten Dosis innerhalb der letzten drei Monate, mindestens die Hälfte der täglichen Maximal-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dosis nach Länderzulassung oder der tolerierten Maximaldosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}: OAD-Patienten von 7–11 % (einschließlich), Basalinsulin-Patienten ± OAD von einschließlich 7–10 % (nach Zentrallaboranalyse) • BMI von ≤ 40 kg/m² • Einhaltung der nach Protokoll geforderten SMPG-Profile • Schriftliche Einverständniserklärung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung von GLP-1 Rezeptor-Agonisten (Exenatid, Liraglutid), Rosiglitazon, DPP-IV-Inhibitoren oder α-Glucosidase-Inhibitoren innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Visite • Absehbare Änderung der Begleitmedikation, die den Glucosestoffwechsel erheblich stören würden (Betablocker, Kortikosteroide, MAO-Inhibitoren) • 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 • Unkontrollierter oder unbehandelter schwerer Bluthochdruck (systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischer > 100 mmHg) • Eingeschränkte Leberfunktion (ALAT ≥ 2.5x Obergrenze des Normbereichs) • Eingeschränkte Nierenfunktion mit einem Serum-Kreatininwert von ≥ 125 µmol/L für Männer und ≥ 110 µmol/L für Frauen oder übereinstimmend mit der Länderzulassung für den Metformingebrauch • Wiederholte schwere Hypoglykämien (mehr als ein Ereignis während der letzten zwölf Monate) oder fehlende Hypoglykämiewahrnehmung, die vom Prüfarzt festgestellt wurde oder Hospitalisierung für diabetische Ketoazidose während der letzten sechs Monate • Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die eine Behandlung erfordert • Schwangere oder stillende Frauen;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Frauen, die versuchen schwanger zu werden oder nicht ausreichende Kontrazeptiva verwenden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krebs oder Krebs-Vorerkrankungen (außer Basalzellen- oder squamöser Hautkrebs) • Alle klinisch signifikanten Erkrankungen (außer Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2), die nach der Meinung des Prüfarztes die Versuchsergebnisse 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) • Frühere Teilnahme an dieser Studie (Teilnahme war als Randomisierung definiert) • Eventuelle Allergien auf eine der Studieninterventionen • Einnahme eines sich in der Forschung befindenden anderen Medikaments innerhalb eines Monats vor der ersten Visite • Blutabnahme oder Teilnahme an anderen Studien innerhalb eines Monats vor der ersten Visite • Missbrauch von Alkohol, Betäubungsmitteln oder illegalen Drogen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>26-wöchige multizentrische, kontrollierte, randomisierte, dreiarmige, offene Vergleichsgruppen-Studie, die an 69 Zentren in 14 Ländern durchgeführt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Zentren in Ungarn • 1 Zentrum in Mazedonien • 3 Zentren in Serbien • 7 Zentren in Finnland • 6 Zentren in Norwegen • 6 Zentren im UK • 4 Zentren in Argentinien • 2 Zentren in Mexiko • 3 Zentren in Südafrika • 10 Zentren in Indien • 5 Zentren in Malaysia • 3 Zentren in Taiwan • 8 Zentren in Russland • 8 Zentren in Israel
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	IDeg FF(fixed flexible) ± OAD: IDeg, 1x täglich, 4x abends und 3x morgens pro Woche (in einem Intervall von etwa 8-40 h

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen den Dosen)</p> <p>IDeg ± OAD: IDeg, 1x täglich, zum Abendessen</p> <p>IGlar ± OAD: IGlar, 1x täglich, nach Länderzulassung</p> <p>(Zugelassene OAD waren Metformin, SU, Glinide oder Pioglitazon mit einer seit drei Monaten unveränderten Dosis)</p> <p>Mit OAD behandelte Patienten führten ihre OAD-Therapie fort (stabile Dosis wie vor der Randomisierung). Diese Therapie sollte während der Behandlungsphase nicht geändert werden (außer aus Sicherheitsgründen).</p> <p>Nach 26-wöchiger Behandlung gab es eine Follow up-Phase von einer Woche und eine Behandlung mit NPH-Insulin.</p> <p>Alle Insulin-Injektionen wurden subkutan mit Pens verabreicht.</p> <p>Insulin-naive Patienten starteten mit 10 E IDeg oder IGlar.</p> <p>Bei vorheriger Therapie mit 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde die Anzahl der Einheiten beibehalten.</p> <p>Bei vorheriger Therapie mit mehr als 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde bei IGlar die Dosis um 20-30% reduziert, bei IDeg wurde die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert.</p> <p>Die Insulindosis (IDeg oder IGlar) wurde angepasst an die Durchschnittswerte der NPG (vor dem Frühstück, gemessen an drei aneinander folgenden Tagen) entsprechend folgendem Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 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)

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	<p><u>Primäres Ziel:</u> Bestätigung der Wirksamkeit von IDeg FF ± OAD für die glykämische Kontrolle bezüglich der Änderung des HbA_{1c} nach 26-wöchiger Behandlung, indem die Behandlung mit IDeg + OAD und IGlar + OAD mit einem Nichtunterlegenheitslimit von 0,4 % und bei Bestätigung der Nichtunterlegenheit mit einem Überlegenheitslimit von 0 % verglichen wurde.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Behandlungswochen wurde herangezogen um die Wirksamkeit der IDeg FF ± OAD und IDeg ± OAD vergleichen zu können. Der Vergleich der drei Behandlungsgruppen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit bezieht sich auf folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit der Zielwelterreichung für HbA_{1c} nach ADA < 7%, HbA_{1c}-Zielwert nach IDF ≤ 6,5 % • Häufigkeit der Zielwelterreichung für HbA_{1c} ohne Hypoglykämien • NPG (analysiert in einem Zentrallabor) • Hypoglykämien • 9-Punkte SMPG Profil • Zunahme der prandialen Plasmaglukose • SMPG für Dosisanpassungen • Glucoseprofil (als kontinuierliche Blutzuckermessung in einer Subgruppe) • Insulindosis • Körpergewicht • Unerwünschte Ereignisse • Klinische und labormedizinische Beurteilungen • Insulin-Antikörper • Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO) <p>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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
		<p>adjudiziert. Dabei wurden die vor Adjudizierungsstart festgelegten Definitionen und Leitlinien berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).</p> <p>Erhebungszeitpunkte der Endpunkte:</p> <p>Table 9–6 Flow Chart of Visits and Procedures</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Trial NN 1250-3668</th> <th rowspan="2">Screening</th> <th rowspan="2">Randomization</th> <th colspan="17">0–26 weeks</th> <th rowspan="2">FU</th> </tr> <tr> <th>V1¹</th> <th>V2</th> <th>V3</th> <th>V4</th> <th>V6</th> <th>V8</th> <th>V10</th> <th>V12</th> <th>V14</th> <th>V16</th> <th>V18</th> <th>V22</th> <th>V26</th> <th>V28</th> <th>V29²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visit Number (V)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Phone Contact number (P)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Time of visit (weeks)</td> <td>-1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>8</td> <td>10</td> <td>12</td> <td>14</td> <td>16</td> <td>18</td> <td>20</td> <td>24</td> <td>26</td> <td>27</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Visit window (days)</td> <td></td> <td></td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> </tr> <tr> <td colspan="23">SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Informed consent</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Inclusion criteria</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Randomization</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Withdrawal criteria</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Demography</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Diagnosis of diabetes mellitus</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Concomitant (I) / Medical history</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Concomitant medication</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Height</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Body weight</td> </tr> <tr> <td colspan="23">EFFICACY</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Fasting plasma glucose³</td> </tr> <tr> <td colspan="23">HbA_{1c}</td> </tr> <tr> <td colspan="23">SMPG measurements (1-point profile)⁴</td> </tr> <tr> <td colspan="23">2-point profile (SMPG)⁵</td> </tr> <tr> <td colspan="23">CGM profile - at selected sites⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="23">SAFETY</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Adverse events</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Insulin antibodies⁷</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Biochemistry</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Haematology</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Lipids⁸</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Urinalysis</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Pregnancy test⁹</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Urine albumin creatinine ratio</td> </tr> <tr> <td colspan="23">ECG - 12 lead¹⁰</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Eye examination (funduscopy/fundusphotography)</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Hypoglycaemic episode - interview (questionnaire)¹¹</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Physical examination</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Vital signs</td> </tr> <tr> <td colspan="23">OTHER ASSESSMENTS</td> </tr> <tr> <td colspan="23">PRO questionnaire¹²</td> </tr> <tr> <td colspan="23">End of trial</td> </tr> <tr> <td colspan="23">TRIAL MATERIAL</td> </tr> <tr> <td colspan="23">IVWRS call</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Drug accountability (IVWRS)</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Dispense visit</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Trial NN 1250-3668</th> <th rowspan="2">Screening</th> <th rowspan="2">Randomization</th> <th colspan="17">0–26 weeks</th> <th rowspan="2">FU</th> </tr> <tr> <th>V1¹</th> <th>V2</th> <th>V3</th> <th>V4</th> <th>V6</th> <th>V8</th> <th>V10</th> <th>V12</th> <th>V14</th> <th>V16</th> <th>V18</th> <th>V22</th> <th>V26</th> <th>V28</th> <th>V29²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visit Number (V)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Phone Contact number (P)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Time of visit (weeks)</td> <td>-1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>8</td> <td>10</td> <td>12</td> <td>14</td> <td>16</td> <td>18</td> <td>20</td> <td>24</td> <td>26</td> <td>27</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Visit window (days)</td> <td></td> <td></td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> </tr> <tr> <td>Dispense package insert or directions for use</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>First date and dose of trial insulin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date and dose of trial insulin, on 3 days before visit</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Injection time (morning-evening)¹³</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dose of OAD treatment on day prior to visit</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dose (prescribed) dose of trial insulin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Last date and dose of trial insulin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date and dose of insulin NPH¹⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="23">REMINDEES</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Attend visit fasting</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Notes made of change in OAD treatment</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Make appointment for Eye examination</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Handling/training of product/device¹⁵</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Instructions/handout of glucose meter¹⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Hand-out/instruction diary</td> </tr> <tr> <td colspan="23">Sign off cardbook</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: CGM = continuous glucose monitoring; ECG = electrocardiogram; FU = follow-up; HbA_{1c} = glycosylated haemoglobin; IVWRS = interactive voice/web response system; NPH = Neutral Protamine Hagedorn; OAD = oral antidiabetic drug; PRO = patient reported outcome; SMPG = self-measured plasma glucose.</p> <p>¹ Screening was to take place approximately 1 week prior to randomization.</p> <p>² Follow-up visit was to take place no earlier than 7 days after end of treatment visit (Visit 28).</p> <p>³ A phone contact could be converted to a visit if for instance further titration attention was needed.</p> <p>⁴ Fasting visits: The subjects had to attend Visits 2, 14, 18, 26 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 trial insulin was allowed up to 8 hours before these visits. If the subjects attended the site in a non-fasting condition the visit was to be rescheduled within the next 2 working days.</p> <p>⁵ SMPG profiles were preferably to be taken on the 3 consecutive days just before Visits 2–29. Measurements, in all treatment arms, were to be taken before breakfast.</p> <p>⁶ 9-point profiles had 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, evening meal, before bedtime, at 4 am and before breakfast on the following day. Please note that the 9-point profile was overlapping with two of the SMPG profiles.</p> <p>⁷ CGM was to be performed in subjects at selected trial sites before Visits 2 and 28.</p> <p>⁸ At Visits 1 and 28, a blood pregnancy test was to be performed in women of childbearing 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.</p> <p>⁹ ECG and funduscopy/fundusphotography performed within 8 weeks before Visit 2 was acceptable if results were available at the visit.</p> <p>¹⁰ ECG and funduscopy/fundusphotography performed within a period of 3 weeks before Visit 28 was acceptable if results were available at the visit.</p> <p>¹¹ A hypoglycaemic episode questionnaire was to be used at all visits, but only if the subject had experienced one or more hypoglycaemic episodes (symptomatic or asymptomatic) since last visit or phone contact.</p> <p>¹² PRO questionnaire: a battery of several PRO questionnaires was to evaluate health-related quality of life, treatment satisfaction and productivity. The PRO questionnaires were to be filled in by the subject at Visits 2, 14 and 28, preferably before any other trial related procedures in a confidential manner (the answers were to be kept strictly confidential).</p> <p>¹³ For IDeg Flex only.</p> <p>¹⁴ First and last date and dose, and date and dose at Days 1, 3 and 5 after Visit 28, and the day before Visit 29.</p> <p>¹⁵ Instruction to be done in the start of the trial and throughout, if required.</p>	Trial NN 1250-3668	Screening	Randomization	0–26 weeks																	FU	V1 ¹	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V16	V18	V22	V26	V28	V29 ²	Visit Number (V)																						Phone Contact number (P)																							Time of visit (weeks)	-1	0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	24	26	27							Visit window (days)			a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS																							Informed consent																							Inclusion criteria																							Randomization																							Withdrawal criteria																							Demography																							Diagnosis of diabetes mellitus																							Concomitant (I) / Medical history																							Concomitant medication																							Height																							Body weight																							EFFICACY																							Fasting plasma glucose ³																							HbA _{1c}																							SMPG measurements (1-point profile) ⁴																							2-point profile (SMPG) ⁵																							CGM profile - at selected sites ⁶																							SAFETY																							Adverse events																							Insulin antibodies ⁷																							Biochemistry																							Haematology																							Lipids ⁸																							Urinalysis																							Pregnancy test ⁹																							Urine albumin creatinine ratio																							ECG - 12 lead ¹⁰																							Eye examination (funduscopy/fundusphotography)																							Hypoglycaemic episode - interview (questionnaire) ¹¹																							Physical examination																							Vital signs																							OTHER ASSESSMENTS																							PRO questionnaire ¹²																							End of trial																							TRIAL MATERIAL																							IVWRS call																							Drug accountability (IVWRS)																							Dispense visit																							Trial NN 1250-3668	Screening	Randomization	0–26 weeks																	FU	V1 ¹	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V16	V18	V22	V26	V28	V29 ²	Visit Number (V)																								Phone Contact number (P)																									Time of visit (weeks)	-1	0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	24	26	27								Visit window (days)			a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	Dispense package insert or directions for use																									First date and dose of trial insulin																									Date and dose of trial insulin, on 3 days before visit																									Injection time (morning-evening) ¹³																									Dose of OAD treatment on day prior to visit																									Dose (prescribed) dose of trial insulin																									Last date and dose of trial insulin																									Date and dose of insulin NPH ¹⁴																									REMINDEES																							Attend visit fasting																							Notes made of change in OAD treatment																							Make appointment for Eye examination																							Handling/training of product/device ¹⁵																							Instructions/handout of glucose meter ¹⁶																							Hand-out/instruction diary																							Sign off cardbook																						
Trial NN 1250-3668	Screening	Randomization				0–26 weeks																		FU																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
			V1 ¹	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V16	V18	V22	V26	V28	V29 ²																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Visit Number (V)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Phone Contact number (P)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Time of visit (weeks)	-1	0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	24	26	27																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Visit window (days)			a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Informed consent																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Inclusion criteria																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Randomization																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Withdrawal criteria																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Demography																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Diagnosis of diabetes mellitus																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Concomitant (I) / Medical history																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Concomitant medication																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Height																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Body weight																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
EFFICACY																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Fasting plasma glucose ³																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
HbA _{1c}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
SMPG measurements (1-point profile) ⁴																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
2-point profile (SMPG) ⁵																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
CGM profile - at selected sites ⁶																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
SAFETY																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Adverse events																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Insulin antibodies ⁷																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Biochemistry																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Haematology																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Lipids ⁸																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Urinalysis																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Pregnancy test ⁹																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Urine albumin creatinine ratio																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
ECG - 12 lead ¹⁰																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Eye examination (funduscopy/fundusphotography)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Hypoglycaemic episode - interview (questionnaire) ¹¹																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Physical examination																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Vital signs																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
OTHER ASSESSMENTS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
PRO questionnaire ¹²																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
End of trial																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
TRIAL MATERIAL																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
IVWRS call																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Drug accountability (IVWRS)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Dispense visit																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Trial NN 1250-3668	Screening	Randomization	0–26 weeks																	FU																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
			V1 ¹	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V16	V18	V22	V26	V28	V29 ²																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Visit Number (V)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Phone Contact number (P)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Time of visit (weeks)	-1	0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	24	26	27																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Visit window (days)			a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Dispense package insert or directions for use																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
First date and dose of trial insulin																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Date and dose of trial insulin, on 3 days before visit																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Injection time (morning-evening) ¹³																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Dose of OAD treatment on day prior to visit																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Dose (prescribed) dose of trial insulin																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Last date and dose of trial insulin																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Date and dose of insulin NPH ¹⁴																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
REMINDEES																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Attend visit fasting																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Notes made of change in OAD treatment																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Make appointment for Eye examination																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Handling/training of product/device ¹⁵																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Instructions/handout of glucose meter ¹⁶																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Hand-out/instruction diary																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Sign off cardbook																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																																																																																																																	
		<p>Table 9-7 Flow chart – Phone Contacts</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Phone contact number (P#)</th> <th>P1</th> <th>P7</th> <th>P9</th> <th>P11</th> <th>P13</th> <th>P15</th> <th>P17</th> <th>P19</th> <th>P20</th> <th>P21</th> <th>P23</th> <th>P24</th> <th>P25</th> <th>P27</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Time of Phone contact (weeks)</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>7</td> <td>9</td> <td>11</td> <td>13</td> <td>15</td> <td>17</td> <td>18</td> <td>19</td> <td>21</td> <td>23</td> <td>25</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Visit window (days)</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td>a3</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="15">SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS</td> </tr> <tr> <td>Withdrawal criteria</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Concomitant medication</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td colspan="15">EFFICACY</td> </tr> <tr> <td>SMPG measurements (1-point profiles)²</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td colspan="15">SAFETY</td> </tr> <tr> <td>Adverse events</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Hypoglycaemic episodes</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td colspan="15">TRIAL MATERIAL</td> </tr> <tr> <td>Dose of trial insulin, on 3 days prior to phone contact</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Dose of OAD treatment on day prior to phone contact</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Dose of trial insulin</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: OAD – oral antidiabetic drug; SMPG = self-measured plasma glucose.</p> <p>¹ A phone contact could be converted to a visit if for instance further titration attention was needed.</p> <p>² SMPG profiles preferably were to be taken on the 3 consecutive days just before all phone contacts. Measurements, in all treatment arms, were to be taken before breakfast.</p>	Phone contact number (P#)	P1	P7	P9	P11	P13	P15	P17	P19	P20	P21	P23	P24	P25	P27	Time of Phone contact (weeks)	3	5	7	9	11	13	15	17	18	19	21	23	25		Visit window (days)	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3		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															SMPG measurements (1-point profiles) 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															Dose of trial insulin, on 3 days prior to 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	Dose of trial insulin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Phone contact number (P#)	P1	P7	P9	P11	P13	P15	P17	P19	P20	P21	P23	P24	P25	P27																																																																																																																																																																																																																					
Time of Phone contact (weeks)	3	5	7	9	11	13	15	17	18	19	21	23	25																																																																																																																																																																																																																						
Visit window (days)	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3																																																																																																																																																																																																																						
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																																																																																																																																																																																																																																			
SMPG measurements (1-point profiles) 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																																																																																																																																																																																																																																			
Dose of trial insulin, on 3 days prior to 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																																																																																																																																																																																																																					
Dose of trial insulin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																					
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.																																																																																																																																																																																																																																	
7	Fallzahl																																																																																																																																																																																																																																		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der Stichprobenumfang der Studie basiert auf dem primären Ziel der Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % zwischen IDeg FF ± OAD und IGlax ± OAD durch die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert nach 26 Wochen Behandlung.</p> <p>Der Hypothesentest für die Nichtunterlegenheitsgrenze lautet:</p> <p>H₀: D > 0,4 % vs. H₁: D ≤ 0,4 %</p> <p>Die Nullhypothese wurde fallen gelassen und die Nichtunterlegenheit bestätigt, wenn unter Annahme eines 95 %-KI der Mittelwert der HbA_{1c}-Behandlungsdifferenz kleiner oder gleich 0,4 % war.</p> <p>Dies ist gleichbedeutend mit einem einseitigen Test mit 2,5 %.</p> <p>Die Fallzahl wurde mit Hilfe der t-Statistik unter der Annahme von zwei einseitigen Tests mit 2,5 % bestimmt und einer Behandlungsdifferenz von 0 (D = 0 %), basierend auf den Erfahrungen aus früheren Phase-3-Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und einer Insulinbehandlung eine SD von 1,3 % durch eine konservative Schätzung berechnet und verwendet.</p> <p>Da es sich um eine Nichtunterlegenheits-Studie handelte und die Fallzahl mit mindestens 85 % des PP-Analysis Sets bestimmt wurde und aus der Erfahrung mit Phase-3-Studien 5-25 % der behandelten randomisierten Probanden ausgeschlossen wurden, wurde in der Berechnung eine Schätzung von 15 % verwendet und ein Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 eingehalten.</p> <p>Daher wurde mit einer 85 % Power eine Fallzahl von 675 zu randomisierenden Patienten im PP-Analysis Set berechnet.</p>																																																																																																																																																																																																																																	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Zwischenanalysen:</u> Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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 Glucosemetabolismus beeinflussen könnte • Blutspende oder Teilnahme an anderen Studien im Verlauf dieser Studie • Mangelnde Wirksamkeit: Nach Woche zwölf: 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	Die Randomisierung wurde mit Hilfe von IV/WRS vorgenommen (1:1:1)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde nach Vorbehandlung stratifiziert (Basalinsulin, OAD, Basalinsulin + OAD)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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. IV/WRS wurde zur Durchführung des Screenings, der Randomisierung, für die Berichterstattung von Screening-Versagern und Abbrüchen, Zuweisung der Studienmedikation, Dokumentation der Studienmedikation und Studienbeendigung verwendet.
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 Dossievorlage 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> Für den primären Endpunkt (Veränderung vom Ausgangswert des HbA _{1c} -Wertes nach 26 Wochen Behandlung) wurde mit Hilfe der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ANOVA-Methode, antidiabetischen Therapie beim Screening, mit den fixen Variablen Geschlecht und Region, und Alter und HbA_{1c}-Ausgangswert als Kovariaten behandelt.</p> <p>Die antidiabetische Therapie erfolgte in 5 möglichen Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OAD Monotherapie (Metformin, SU oder Pioglitazon) • Kombinationstherapie aus 2 OAD Kombinationstherapie aus 3 OAD • Basalinsulin als Monotherapie • Basalinsulin mit mindestens einem OAD <p>Das Modell wurde auf alle Behandlungsgruppen angewendet, um einen relevanten Unterschied schätzen zu können.</p> <p>Für den Vergleich IDeg FF ± OAD und IGlar ± OAD wird eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% und ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall angewendet oder der p-Wert eines einseitigen Tests von H₀: D > 0,4 % vs. H₁: D ≤ 0,4 % kleiner gleich 2,5% ist.</p> <p>D ist die Mittelwertdifferenz nach der Behandlung zwischen IDeg FF ± OAD und IGlar ± OAD.</p> <p>Die Überlegenheit von IDeg FF wird mit D = 0% bestätigt. Die Analyse, die mit FAS (alle randomisierten Patienten; die statistische Evaluation des FAS folgte nach dem ITT-Prinzip) durchgeführt wurde, unterstützt auch das PP-Analyse Set (alle Patienten mit einer validen Erhebung des primären Endpunktes, die sich Studienprotokollkonform verhalten haben und mindestens 12 Wochen behandelt wurden).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung siehe statistische Methoden im Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>In den ursprünglichen statistischen Methoden waren keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten weiteren Analysen vorgesehen.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums	<p>a)</p> <p>IDeg FF: 229 Patienten IDeg OD: 228 Patienten IGlar OD: 230 Patienten</p> <p>b)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	IDeg FF: 230 Patienten IDeg OD: 226 Patienten IGLar OD: 229 Patienten Zwei Patienten wurden zu IDeg OD randomisiert, aber fälschlicherweise nach dem IDeg Flex Regimen behandelt c) Auswertung für das vorliegende Nutzen-dossier erfolgte basierend auf dem FAS: IDeg FF OD: 229 Patienten IDeg OD: 228 Patienten IGLar OD: 230 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 FF: 26 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n = 2) Fehlende Wirksamkeit (n = 2) Protokollverletzung (n = 3) Ausschlusskriterien (n = 5) Weitere Gründe (n = 14) IDeg OD: 24 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n = 1) Fehlende Wirksamkeit (n = 2) Protokollverletzung (n = 3) Ausschlusskriterien (n = 4) Weitere Gründe (n = 14) IGLar OD: 27 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n = 2) Fehlende Wirksamkeit (n = 1) Protokollverletzung (n = 3) Ausschlusskriterien (n = 4) Weitere Gründe (n = 17)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde vom 30. Nov. 2009 bis 6. Sept. 2010 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

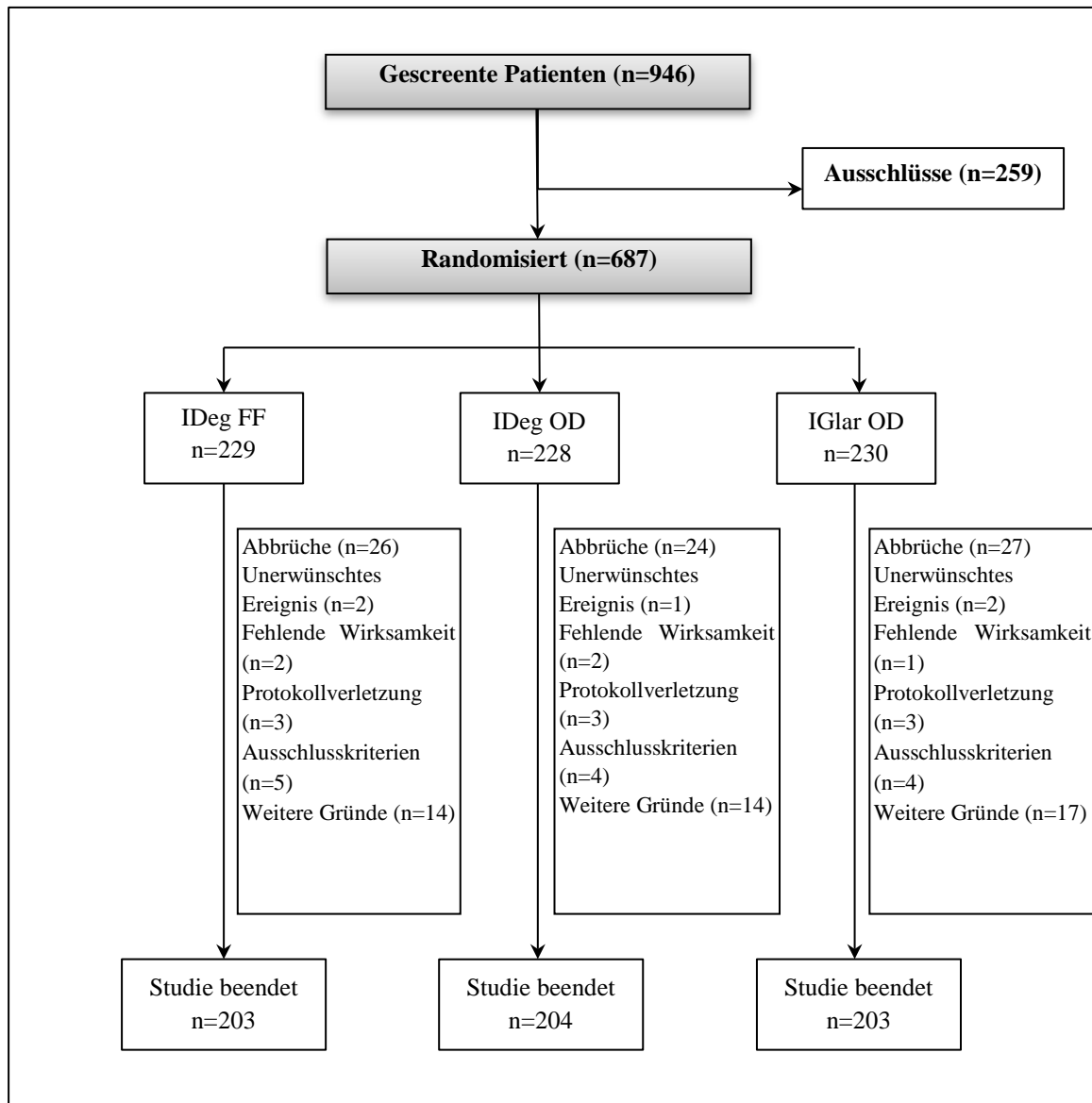


Abbildung 132: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3668

Tabelle 4-486 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3998

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>In der Studie NN1250-3998 wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von IDeg im Vergleich zu IGLar, mit oder ohne orale Antidiabetika, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht.</p> <p>Primäres Ziel: Primäres Ziel war der Nachweis, dass die Behandlung mit IDeg (1x täglich) im Vergleich zur Behandlung mit IGLar (1x täglich) mit einer geringeren Anzahl von schweren (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen Hypoglykämien verbunden ist. Dies erfolgte durch den Nachweis, dass die Obergrenze des 95 %-KI der Rate Ratio (IDeg 1x täglich/IGlar 1x täglich) vollständig unterhalb von eins lag.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigung der Überlegenheit von IDeg (1x täglich) gegenüber IGLar (1x täglich) bezüglich schweren (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien • Bestätigung der Überlegenheit von IDeg (1x täglich) gegenüber IGLar (1x täglich) bezüglich des Anteils Patienten mit schweren Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) • Vergleich der Wirksamkeit von IDeg (1x täglich) gegenüber IGLar (1x täglich) bezüglich glykämischer Kontrolle als Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 32-wöchiger Behandlung (von Studienbeginn) (Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen). Die Nichtunterlegenheitsgrenze betrug 0,4 %. • Vergleich von IDeg (1x täglich) gegenüber IGLar (1x täglich) bezüglich Sicherheit, anderer Blutzuckerparameter und PROs.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	NN1250-3998 war eine 2x32-wöchige randomisierte, kontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische, Phase 3b-, Treat-to-target, Cross-over-Studie mit zwei Behandlungsarmen, in der die Sicherheit und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wirksamkeit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (beide: 1x täglich und beide mit oder ohne orale Antidiabetika) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, einem HbA1c-Wert $\leq 9,5$ % und einem BMI ≤ 45 kg/m², die seit mindestens 26 Wochen vor dem Screening mit einem Basalinsulin \pm einer Kombination von oralen Antidiabetika (Metformin, DPP-IV Inhibitoren, α-Glucosidase-Inhibitoren, TZDs und SGLT2-Inhibitoren) behandelt wurden, untersucht wurde.</p> <p>Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuft Patienten (insgesamt 721) wurden zu einem der folgenden zwei Studienarme randomisiert: IDeg (n = 361) und IGLar (n = 360) (Zuteilungsverhältnis 1:1).</p> <p>Innerhalb jedes Studienarms fand zudem eine Randomisierung entweder zur morgendlichen oder zur abendlichen Insulingabe statt (Zuteilungsverhältnis 1:1). Somit ergaben sich insgesamt 4 Behandlungsregime:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IDeg 1x täglich (morgens)/ IGLar 1x täglich (morgens) • IDeg 1x täglich (abends)/ IGLar 1x täglich (abends) • IGLar 1x täglich (morgens)/ IDeg 1x täglich (morgens) • IGLar 1x täglich (abends)/ IDeg 1x täglich (abends) <p>Nach Screening (Visite 1) und Randomisierung (Visite 2) folgten zwei 32-wöchige Behandlungsperioden (jeweils 16-wöchige Titrationsphase + 16-wöchige Erhaltungsphase) mit Cross-over. Eine Follow-up-Visite fand während der Visite 67 statt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokollamendments</p> <p>Es wurden insgesamt zwei Amendments des Protokolls vorgenommen, die beide nach Studienbeginn implementiert wurden.</p> <p>Amendment 1 (USA) vom 29. Jan. 2014</p> <p>Änderung des Einschlusskriteriums fünf und des Ausschlusskriteriums vier, um Patienten, welche mit IGLar und mehreren oralen Antidiabetika behandelt wurden, die Teilnahme an der Studie zu ermöglichen. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Rekrutierung dieser Population wurde entschieden auch Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, welche zuvor mit jeglichem Basalinsulin (jetzt auch IGLar) und verschiedenen anderen oralen Antidiabetika behandelt wurden, einzuschließen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusätzlich wurden verschiedene geringfügige Inkonsistenzen korrigiert.</p> <p>Amendment 2 (USA) vom 16. Nov. 2015</p> <p>Anpassung der in der Version 4.0 des Studienprotokolls (29. Jan. 2014) definierten HbA1c-Analyse, damit diese mit der diesbezüglich erstellten Rückmeldung an die FDA übereinstimmt</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u> (um für die Studie geeignet zu sein, müssen alle Einschlusskriterien mit „ja“ beantwortet werden)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erhalt der Einverständniserklärung vor jeglichen studienbezogenen Tätigkeiten (studienbezogene Tätigkeiten sind festgelegt als jede Maßnahme, die im Rahmen der klinischen Studie stattfinden, einschließlich der Screeningmaßnahmen) 2. Mann oder Frau ≥ 18 Jahre (zum Zeitpunkt der Abgabe der Einverständniserklärung) 3. Erfüllung von mindestens einem der folgenden Kriterien*: <ol style="list-style-type: none"> a) mindestens eine schwere Hypoglykämie (gemäß ADA-Definition vom April 2013**) innerhalb des letzten Jahres b) moderate chronische Niereninsuffizienz, definiert als GFR 30-59 mL/min/1,73m² nach CKD-Epi (analysiert in einem Zentrallabor) c) Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung*** d) Behandelt mit Insulin seit mehr als fünf Jahren e) Hypoglykämie (definiert als Hypoglykämie-assoziierte Symptome und/oder niedrige Blutzuckerwerte (≤ 70 mg/dL [$\leq 3,9$ mmol/L]) innerhalb der letzten zwölf Wochen vor dem Screening 4. Diabetes mellitus Typ 2 (klinisch diagnostiziert) seit ≥ 26 Wochen vor der ersten Visite 5. Laufende Behandlung mit einem Basalinsulin (1x oder 2x täglich) \pm einer Kombination von OADs (Metformin, DPP-IV Inhibitoren, α-Glucosidase-Inhibitoren, TZDs und SGLT2-Inhibitoren) seit ≥ 26 Wochen vor der ersten Visite. Für Patienten, die mit Basalinsulin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2x täglich behandelt werden, sollte die Gesamttagesdosis < 75 E betragen</p> <p>6. HbA_{1c}-Wert ≤ 9,5 % anhand Analyse im Zentrallabor</p> <p>7. BMI ≤ 45 kg/m²</p> <p>8. Fähigkeit und Bereitschaft zur Einhaltung des Protokolls inkl. der Durchführung von Plasmaglucoeselbstmessungen laut Protokoll</p> <p>*Ziel bezüglich des Einschlusskriteriums drei war, dass mindestens 20 % der Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für eine schwere Hypoglykämie haben (a, b, c oder d). Die restlichen Studienteilnehmer sollten Kriterium e erfüllen</p> <p>**definiert als Episode, bei der der Patient Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon bzw. andere Hilfsmaßnahmen benötigt. Plasmaglucoesewerte waren unter Umständen nicht verfügbar. Nichtsdestotrotz wird die Wiederherstellung neurologischer Funktionen im Anschluss an wiedererlangte normale Plasmaglucoesewerte als ausreichender Nachweis dafür angesehen, dass das Ereignis aufgrund eines niedrigen Plasmaglucoesewertes auftrat.</p> <p>***Beeinträchtigte autonome Reaktionen (Zittern, Schwitzen, Herzklopfen und Hunger) während einer vorangegangenen Hypoglykämie</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u> (um für die Studie geeignet zu sein, müssen alle Ausschlusskriterien mit „nein“ beantwortet werden)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen eine der Studienmedikationen oder verwandte Produkte 2. Frühere Teilnahme an dieser Studie. Teilnahme ist als Abgabe einer Einverständniserklärung definiert 3. Schwangere, stillende Frauen oder Frauen, die versuchen schwanger zu werden oder Frauen im gebärfähigen Alter, die keine adäquaten empfängnisverhütenden Maßnahmen gemäß den lokalen Vorschriften verwenden 4. Therapie mit einem Bolusinsulin (allein oder enthalten in einem Mischinsulin) innerhalb 26 Wochen vor der ersten Visite 5. Behandlung mit einem anderen anti-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>diabetischen Präparat/anderer anti-diabetischer Präparate, als den in den Einschlusskriterien genannten innerhalb von 26 Wochen vor der ersten Visite</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Einnahme eines Prüfpräparats innerhalb vier Wochen vor dem Screening 7. Jegliche chronischen oder schweren Erkrankungen, die nach der Meinung des Prüfarztes die Patientensicherheit oder Protokolleinhaltung beeinträchtigen könnten 8. Maligne Neoplasmen (außer Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom) (aktuelle Erkrankung oder innerhalb der letzten fünf Jahre) 9. Schlaganfall, dekompensierte Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV nach NYHA, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Koronararterien-Bypass oder Angioplastie, alle innerhalb der letzten 26 Wochen vor der ersten Visite 10. Unkontrollierte oder unbehandelte schwere Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg 11. Eingeschränkte Leberfunktion, definiert als ALAT oder Aspartat-Aminotransferase (ASAT) $\geq 2,5$x Obergrenze des Normalwertes 12. Schwer eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als GFR < 30 mL/min/1,73m² nach CKD-Epi 13. Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die laut Prüfarzt akut behandelt werden muss und die innerhalb von zwölf Wochen vor dem Screening mittels Funduskopie/Fundusfotografie bestätigt wurden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>143 Studienzentren in den USA in denen Patienten randomisiert wurden</p> <p>Sponsor: Novo Nordisk A/S, Dänemark</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Vorbehandlung: Basalinsulin 1x oder 2x täglich \pm OAD (Metformin, DPP-IV Inhibitor, α-Glucosidase Inhibitor, TZD, SGLT-2 Inhibitor) für mindestens 26 Wochen vor dem Screening.</p> <p>Ab Randomisierung:</p> <p>Keine Änderung der Basaldosis für Patienten, die vor der Studie mit Basalinsulin 1x täglich behandelt wurden.</p> <p>Reduktion der täglichen Gesamtbasaldosis um</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>20 % (zu Beginn der Studie) nach Ermessen des Prüfarztes für Patienten, die vor der Studie mit Basalinsulin 2x täglich behandelt wurden.</p> <p>Zum Cross-over (vor Beginn der Periode 2) wurde die letzte Dosierung von IDeg bzw. IGLar für das nachfolgend jeweils andere zu verabreichende Insulin übernommen.</p> <p>Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen.</p> <p>Die Dosierung von IDeg und IGLar wurde gemäß des in Tabelle 4-26 beschriebenen Titrationsschemas basierend auf NPG-Werten angepasst.</p> <p>Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt.</p> <p>IDeg und IGLar wurden am Morgen (zwischen Aufwachen und Frühstück) oder am Abend (zwischen Abendessen und der Schlafenszeit) zur gleichen Tageszeit verabreicht.</p> <p>Fortsetzung der Behandlung mit OAD (sofern zutreffend) wie vor der Studie, außer aus Sicherheitsgründen.</p> <p>Verabreichungsform der Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IDeg 100 E/mL, 10 mL Durchstechflasche • IGLar (Lantus®) 100 E/mL, 10 mL Durchstechflasche
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anzahl von treatment emergent schweren (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen Hypoglykämien während der Erhaltungsphasen.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von treatment emergent schweren (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien während der Erhaltungsphasen • Anteil an Patienten mit einer oder mehreren schweren Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während der Erhaltungsphasen • Änderung des HbA1c-Wertes • 9-Punkte SMPG Profil

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																															
		<ul style="list-style-type: none"> • SMPGs für Dosisanpassungen • NPG • Patientenberichtete Endpunkte (PRO) • Hypoglykämien (diverse Operationalisierungen) • Unerwünschte Ereignisse (treatment emergent) • Klinische und labormedizinische Beurteilungen • Körpergewicht • Insulindosis <p>Entsprechend der Vorgaben der Zulassungsbehörde FDA wurde ein unabhängiges, externes und verblindetes EAC im Rahmen dieser Studie eingesetzt, um bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse fortwährend zu beurteilen. Weiterhin wurden alle Todesfälle sowie schwere Hypoglykämien gemäß ADA-Definition bzw. Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis kategorisiert wurden, adjudiziert.</p> <p>Das Komitee bestand aus 10 von Novo Nordisk unabhängigen festen Mitgliedern (4 Kardiologen, 3 Neurologen, 3 Endokrinologen), die Experten in der Diagnose und Behandlung der betrachteten Endpunkte sind. Die Identifizierung relevanter Ereignisse erfolgte nach vordefinierten Kriterien und ist in der Abbildung 1 dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).</p> <p>Erhebungszeitpunkte der Endpunkte:</p> <p>Table 9-3 Trial flowchart</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Trial Number (N)</th> <th colspan="10">Treatment period 1 (21 weeks)</th> <th colspan="10">Treatment period 2 (21 weeks)</th> <th rowspan="2">Total of Treatment</th> <th rowspan="2">Dropouts</th> </tr> <tr> <th colspan="5">Titration 10 weeks</th> <th colspan="5">Maintenance 10 weeks</th> <th colspan="5">Continuation</th> <th colspan="5">Discontinuation 10 weeks</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>101</td> <td>102</td> <td>103</td> <td>104</td> <td>105</td> <td>106</td> <td>107</td> <td>108</td> <td>109</td> <td>110</td> <td>111</td> <td>112</td> <td>113</td> <td>114</td> <td>115</td> <td>116</td> <td>117</td> <td>118</td> <td>119</td> <td>120</td> <td>121</td> <td>122</td> <td>123</td> <td>124</td> <td>125</td> <td>126</td> <td>127</td> <td>128</td> <td>129</td> <td>130</td> <td>131</td> <td>132</td> <td>133</td> <td>134</td> <td>135</td> <td>136</td> <td>137</td> <td>138</td> <td>139</td> <td>140</td> <td>141</td> <td>142</td> <td>143</td> <td>144</td> <td>145</td> <td>146</td> <td>147</td> <td>148</td> <td>149</td> <td>150</td> <td>151</td> <td>152</td> <td>153</td> <td>154</td> <td>155</td> <td>156</td> <td>157</td> <td>158</td> <td>159</td> <td>160</td> <td>161</td> <td>162</td> <td>163</td> <td>164</td> <td>165</td> <td>166</td> <td>167</td> <td>168</td> <td>169</td> <td>170</td> <td>171</td> <td>172</td> <td>173</td> <td>174</td> <td>175</td> <td>176</td> <td>177</td> <td>178</td> <td>179</td> <td>180</td> <td>181</td> <td>182</td> <td>183</td> <td>184</td> <td>185</td> <td>186</td> <td>187</td> <td>188</td> <td>189</td> <td>190</td> <td>191</td> <td>192</td> <td>193</td> <td>194</td> <td>195</td> <td>196</td> <td>197</td> <td>198</td> <td>199</td> <td>200</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>^a Explanations were in table 9-2 in case a trial protocol was available on site and 9-3 (including laboratory) results were available, otherwise not the subject was considered eligible and no time line is given after visit 1. ^b Explanations were in table 9-2 in case a trial protocol was available on site and 9-3 (including laboratory) results were available, otherwise not the subject was considered eligible and no time line is given after visit 1. ^c Explanations were in table 9-2 in case a trial protocol was available on site and 9-3 (including laboratory) results were available, otherwise not the subject was considered eligible and no time line is given after visit 1. ^d Explanations were in table 9-2 in case a trial protocol was available on site and 9-3 (including laboratory) results were available, otherwise not the subject was considered eligible and no time line is given after visit 1.</small></p>	Trial Number (N)	Treatment period 1 (21 weeks)										Treatment period 2 (21 weeks)										Total of Treatment	Dropouts	Titration 10 weeks					Maintenance 10 weeks					Continuation					Discontinuation 10 weeks					101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200
Trial Number (N)	Treatment period 1 (21 weeks)										Treatment period 2 (21 weeks)										Total of Treatment	Dropouts																																																																																																																											
	Titration 10 weeks					Maintenance 10 weeks					Continuation					Discontinuation 10 weeks																																																																																																																																	
101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200																																														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Trial NN1250-3898</th> <th rowspan="2">Stratification</th> <th colspan="14">Treatment period 1 (32 weeks)</th> <th colspan="14">Treatment period 2 (32 weeks)</th> </tr> <tr> <th colspan="7">Titration 16 weeks</th> <th colspan="7">Maintenance 16 weeks</th> <th colspan="7">Titration 16 weeks</th> <th colspan="7">Maintenance 16 weeks</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visit Number (V)</td> <td></td> <td>V1</td><td>V2</td><td>V3</td><td>V4</td><td>V5</td><td>V6</td><td>V7</td><td>V8</td><td>V9</td><td>V10</td><td>V11</td><td>V12</td><td>V13</td><td>V14</td><td>V15</td><td>V16</td> <td>V17</td><td>V18</td><td>V19</td><td>V20</td><td>V21</td><td>V22</td><td>V23</td><td>V24</td><td>V25</td><td>V26</td><td>V27</td><td>V28</td><td>V29</td><td>V30</td><td>V31</td><td>V32</td><td>V33</td><td>V34</td> </tr> <tr> <td>Weekly Placebo Control number (P) (P# details see separate flow chart below)</td> <td></td> <td>P1</td><td>P2</td><td>P3</td><td>P4</td><td>P5</td><td>P6</td><td>P7</td><td>P8</td><td>P9</td><td>P10</td><td>P11</td><td>P12</td><td>P13</td><td>P14</td><td>P15</td><td>P16</td> <td>P17</td><td>P18</td><td>P19</td><td>P20</td><td>P21</td><td>P22</td><td>P23</td><td>P24</td><td>P25</td><td>P26</td><td>P27</td><td>P28</td><td>P29</td><td>P30</td><td>P31</td><td>P32</td><td>P33</td><td>P34</td> </tr> <tr> <td>Time of visit (week)</td> <td></td> <td><2></td><td>3</td><td>4</td><td>8</td><td>12</td><td>16</td><td>20</td><td>24</td><td>28</td><td>32</td><td>36</td><td>40</td><td>44</td><td>48</td><td>52</td> <td>56</td><td>60</td><td>64</td><td>68</td><td>72</td><td>76</td><td>80</td><td>84</td><td>88</td><td>92</td><td>96</td><td>100</td><td>104</td><td>108</td><td>112</td><td>116</td><td>120</td> </tr> <tr> <td>Visit window (days)</td> <td></td> <td></td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td> <td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td><td>+3</td><td>-3</td> </tr> <tr> <td>Concomitant medication</td> <td></td> <td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> <td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td> </tr> <tr> <td>Pre-treatment SMPG measurement</td> <td></td> <td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Adverse events and technical complaints</td> <td></td> <td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> <td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td> </tr> <tr> <td>Hypoglycaemic episodes</td> <td></td> <td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> <td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>REMINDEES First date and dose on trial products: X (P3 and P35) Actual time point for injection of IDeg/Glar (captured once weekly): X Date and dose of trial product (on 3 consecutive days before contact): X New prescribed dose of IDeg/Glar: X Continue to update diary: X When applicable: attend next visit fasting: (X)</p>	Trial NN1250-3898	Stratification	Treatment period 1 (32 weeks)														Treatment period 2 (32 weeks)														Titration 16 weeks							Maintenance 16 weeks							Titration 16 weeks							Maintenance 16 weeks							Visit Number (V)		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27	V28	V29	V30	V31	V32	V33	V34	Weekly Placebo Control number (P) (P# details see separate flow chart below)		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20	P21	P22	P23	P24	P25	P26	P27	P28	P29	P30	P31	P32	P33	P34	Time of visit (week)		<2>	3	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120	Visit window (days)			+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	Concomitant medication			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	Pre-treatment SMPG measurement			X														X																			Adverse events and technical complaints			X		X		X		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		X		X		X
Trial NN1250-3898	Stratification	Treatment period 1 (32 weeks)														Treatment period 2 (32 weeks)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
		Titration 16 weeks							Maintenance 16 weeks							Titration 16 weeks							Maintenance 16 weeks																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Visit Number (V)		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27	V28	V29	V30	V31	V32	V33	V34																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Weekly Placebo Control number (P) (P# details see separate flow chart below)		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20	P21	P22	P23	P24	P25	P26	P27	P28	P29	P30	P31	P32	P33	P34																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Time of visit (week)		<2>	3	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Visit window (days)			+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3	+3	-3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Concomitant medication			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Pre-treatment SMPG measurement			X														X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Adverse events and technical complaints			X		X		X		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		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
7	Fallzahl																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der primäre Endpunkt dieser Studie war treatment emergent schwere (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigte symptomatische Hypoglykämien während der Erhaltungsphasen.</p> <p>Die Kalkulation der Fallzahl basierte darauf zu zeigen, dass IDeg (1x täglich) ± OADs überlegen gegenüber IGlär (1x täglich) ± OADs bezüglich schweren (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen Hypoglykämien in der Erhaltungsphase war.</p> <p>Dies wurde als bestätigt angesehen, wenn das 95 %-KI der Rate Ratio (IDeg 1x täglich/ IGlär 1x täglich) vollständig unterhalb von 1</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>lag oder gleichermaßen, wenn der p-Wert des einseitigen Tests von $H_0: RR \geq 1,0$ gegen $H_A: RR < 1,0$ kleiner als 2,5 % war, wobei RR die geschätzte Rate Ratio von IDeg (1x täglich)/IGlar (1x täglich) war.</p> <p>Für die Teststärkenkalkulation wurde davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer mit beiden Studienpräparaten gleich war. Unter der Annahme einer tatsächlichen Rate Ratio von 0,62, einer Überlegenheitsgrenze der Rate Ratio von 1 und einer 10 %-igen Studienabbruchrate (10 % randomisierte, nicht ersetzte Patienten) wurde errechnet, dass 600 Patienten zur Auswertung des primären Endpunktes beitragen, sofern 668 Patienten randomisiert werden.</p> <p>Somit würde bei einer angenommenen Rate von 0,5 Ereignissen pro Patientenzahl Exposition für den primären Endpunkt eine mindestens 88,9 %-ige Teststärke gegeben sein, um einen Vorteil in Höhe von 38 % zu zeigen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Zwischenanalysen:</u></p> <p>Für diese Studie wurden Zwischenanalysen weder geplant noch durchgeführt.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch des Patienten, die Studie zu beenden • Ausschluss von Patienten nach Ermessen des Prüfarztes auf Grund von Sicherheitsbedenken • Einschluss in die Studie trotz Verletzung der Ein- und/oder Ausschlusskriterien • Schwangerschaft • Planung einer Schwangerschaft • Teilnahme an anderen interventionellen Studien im Laufe dieser Studie • Entwicklung einer lebensbedrohlichen Erkrankung (z.B. Krebs) • Persistierende Hypoglykämien: <ul style="list-style-type: none"> ○ drei SMPG vor dem Frühstück innerhalb von zwei Wochen übersteigen die unten genannten Grenzen und es gibt keine behandelbare Ursache für die persistierenden Hyperglykämien <ul style="list-style-type: none"> - zwischen Visite zehn und Visite 18 (beide inklusive): drei SMPGs ≥ 270 mg/dL (15,0 mmol/L)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - zwischen Visite 42 und Visite 50 (beide inklusive): drei SMPGs \geq 270 mg/dL (15,0 mmol/L) - von Visite 18 (nicht inkludiert) bis Visite 34 (inkludiert): drei SMPGs \geq 240 mg/dL (13,3 mmol/L) - von Visite 50 (nicht inkludiert) bis Visite 66 (inkludiert): drei SMPGs \geq 240 mg/dL (13,3 mmol/L) o Keine Reduktion des HbA1c-Wertes in den unten aufgeführten Perioden und ein durch das Zentrallabor gemessener NPG überschreitet 240 mg/dL (13,3 mmol/L) <ul style="list-style-type: none"> - zwischen Visite 18 und Visite 34 (erste Erhaltungsphase) - zwischen Visite 50 und Visite 66 (zweite Erhaltungsphase)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuft Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einem der folgenden zwei Studienarme randomisiert: IDeg und IGlar. Die Patienten wurden zudem im Verhältnis 1:1 entweder zur morgendlichen oder abendlichen Insulingabe randomisiert. Somit ergaben sich insgesamt vier Behandlungsregime:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IDeg 1x täglich (morgens)/ IGlar 1x täglich (morgens) • IDeg 1x täglich (abends)/ IGlar 1x täglich (abends) • IGlar 1x täglich (morgens)/ IDeg 1x täglich (morgens) • IGlar 1x täglich (abends)/ IDeg 1x täglich (abends) <p>Die Randomisierung wurde mit Hilfe eines IV/WRS vorgenommen.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
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 IV/WRS von Novo Nordisk im Verhältnis 1:1.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	<ul style="list-style-type: none"> • Die computergenerierte Randomisierungsliste wurde von Novo Nordisk zur Verfügung gestellt • Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt • Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels eines IV/WRS von Novo Nordisk
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>NN1250-3998 war eine doppelblinde Studie. Sowohl die Insulinlösungen als auch die Durchstechflaschen von IDeg und IGLar waren optisch identisch.</p> <p>Entsprechend der Vorgaben der Zulassungsbehörde FDA wurde ein unabhängiges, externes und verblindetes EAC im Rahmen dieser Studie eingesetzt, um bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse fortwährend zu beurteilen. Weiterhin wurden alle Todesfälle sowie schwere Hypoglykämien gemäß ADA-Definition bzw. Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis kategorisiert wurden, adjudiziert.</p> <p>Das Komitee bestand aus 10 von Novo Nordisk unabhängigen festen Mitgliedern (4 Kardiologen, 3 Neurologen, 3 Endokrinologen), die Experten in der Diagnose und Behandlung der betrachteten Endpunkte sind. Die Identifizierung relevanter Ereignisse erfolgte nach vordefinierten Kriterien und ist in der Abbildung 1 dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl die Insulinlösungen als auch die Durchstechflaschen von IDeg und IGLar waren optisch identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Vor dem Hintergrund einer vollständigen, den Anforderungen an die Dossievorlage 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nachfolgend beschrieben:</p> <p>Eine Nichtunterlegenheitsanalyse der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 32 Behandlungswochen wurde als die Voraussetzung für die Analyse des primären Endpunktes durchgeführt. Nichtunterlegenheit wurde bei der Grenze von 0,4 Prozentpunkten bestätigt. Jede Behandlungsperiode wurde separat mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix mit Behandlung, Visite, Geschlecht, Antidiabetische Behandlung zum Screening und Zeitpunkt der Dosierung als fixe Faktoren, sowie Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als Kovariaten, ausgewertet. Interaktionen zwischen Visite und allen Faktoren und Kovariaten wurden ebenfalls im Modell berücksichtigt. Wenn die Nichtunterlegenheit für die beiden Behandlungsperioden bestätigt wurde, wurde der primäre Endpunkt analysiert.</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Anzahl von schweren (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen Hypoglykämien während der Erhaltungsphasen wurde analysiert mittels einer Poisson-Regression mit Patient als Zufallsvariable, Behandlung, Behandlungsperiode, Periodenreihenfolge und Zeitpunkt der Dosierung als fixe Faktoren und die Dauer der Einnahme der Studienmedikation in jeder Periode mit Hypoglykämien als Offset.</p> <p>Überlegenheit wurde bestätigt, wenn die Obergrenze des 95%-KI für das Rate Ratio (IDeg OD/IGlar OD) komplett unterhalb 1,0 lag. Äquivalent dazu: p-Wert des einseitigen Tests (mit der Nullhypothese H₀: RR ≥ 1,0 vs. Alternativ-hypothese H_A: RR < 1,0) kleiner oder gleich 2,5 %.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse</i></p> <p>Der primäre Endpunkt wurde mittels einer Negativ-Binomial-Regression analysiert, um die Ergebnisse mit denen der Poisson-Regression zu vergleichen. Zudem wurde der primäre Endpunkt mittels einer Poisson-Regression basierend auf dem CAS (Completer Analysis Set) und zusätzlich basierend auf der Subpopulation der Patienten, die in der zweiten Erhaltungsperiode die Studienmedikation erhalten haben, analysiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>(Konfirmatorische) sekundäre Endpunkte</u> Sofern die Überlegenheit für den primären Endpunkt bestätigt wurde, wurden folgende sekundäre Endpunkte für die Erhaltungsphasen (Wochen 16-32 und 48-64) ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit von IDeg (1x täglich) gegenüber IGLar (1x täglich) bezüglich schweren (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien wurde wie bei dem primären Endpunkt getestet • Überlegenheit von IDeg (1x täglich) gegenüber IGLar (1x täglich) bezüglich des Anteils Patienten mit schweren Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) wurde mittels McNemar-Test getestet <p><u>Unterstützende sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit von IDeg (1x täglich) gegenüber IGLar (1x täglich) bezüglich glykämischer Kontrolle als Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 32-wöchiger Behandlung (von Studienbeginn) für jede 32-wöchige Behandlungsperiode (Analyse mittels MMRM, wie oben) • Veränderung des NPG-Wertes nach 32 Wochen (von Studienbeginn) für jede 32-wöchige Behandlungsperiode (deskriptiv zusammengefasst) • PRO nach 32 Wochen (von Studienbeginn) für jede 32-wöchige Behandlungsperiode (deskriptiv zusammengefasst) <p><u>Unterstützende sekundäre Endpunkte zur Sicherheit</u> (Analyse während der vollständigen 32 Behandlungswochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment emergent UE: zusammengefasst nach Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE (N), prozentueller Anteil der Patienten mit mindestens einem UE (%), Anzahl der UE und Ereignisrate pro 100 Patientenjahren (R); weitere Zusammenfassung nach Schwere und Schweregrad, Zusammenhang mit Insulinregime und Insulin-Applikationsmethode, Abbruch aufgrund von UE und Ausgang der UE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • tägliche Insulindosis (deskriptiv nach Visite und Behandlung (Einheiten, Einheiten/kg) zusammengefasst) • Hypoglykämie-Endpunkte (analysiert mittels eines bezüglich des primären Endpunktes vergleichbaren Modells): <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der treatment emergent schweren (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen Hypoglykämien ○ Anzahl der treatment emergent schweren (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien ○ Anzahl der treatment emergent schweren Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) <p>Folgende Hypoglykämie-Endpunkte wurden ebenfalls für die Erhaltungsphasen (Wochen 16-32 und 48-64) ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der treatment emergent schweren Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) ○ Anzahl der treatment emergent schweren (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen Hypoglykämien, die im Schlaf zwischen 22:01 Uhr und 07:59 Uhr auftraten <p>Folgende Hypoglykämie-Endpunkte wurden im SAP zusätzlich für die Erhaltungsphasen (Wochen 16-32 und 48-64) definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit mindestens einer schweren (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (McNemar-Test) • Anteil Patienten mit mindestens einer schweren (ADA, EAC-bestätigt) oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen nächtlichen Hypoglykämie (McNemar-Test)
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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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	<p>a) Von den 724 randomisierten Patienten wurden drei Patienten zweimal randomisiert. IDeg/IGlar: 361 Patienten Verabreichung morgens: 181 Patienten Verabreichung abends: 180 Patienten IGlar/IDeg: 360 Patienten Verabreichung morgens: 180 Patienten Verabreichung abends: 180 Patienten</p> <p>b) IDeg/IGlar: 356 Patienten IGlar/IDeg: 357 Patienten</p> <p>c) Auswertung für das vorliegende Nutzen-dossier erfolgte basierend auf dem FAS: IDeg/IGlar: 360 Patienten IGlar/IDeg: 360 Patienten</p> <p>Die Unterlagen eines Patienten wurden nicht vom Prüfarzt unterschrieben, weshalb die Daten dieses Patienten aus den Hauptanalysen ausgeschlossen wurden.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt zur/nach der Randomisierung</p> <p>IDeg/IGlar: 77 Abbrüche* Unerwünschtes Ereignis (n = 9) Unzureichende Wirksamkeit (n = 2) Lost-to-follow-up (n = 15) Protokollverletzung (n = 25) Widerruf Einwilligung (n = 26) Weitere Gründe (n = 2)</p> <p>IGlar/IDeg: 63 Abbrüche * Unerwünschtes Ereignis (n = 11) Unzureichende Wirksamkeit (n = 2) Lost-to-follow-up (n = 5) Protokollverletzung (n = 20)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Widerruf Einwilligung (n = 26) Weitere Gründe (n = 0)</p> <p>* Für manche Patienten traf mehr als ein Grund zu.</p> <p>Patienten, die während der Rekrutierungszeit (d.h. bis der letzte Patient seine erste Behandlung erhalten hat) und vor dem Start der ersten Erhaltungsphase (Visite 18) aus der Studie ausgeschieden sind, wurden durch neu randomisierte (normales Randomisierungsverfahren) Patienten ersetzt (insgesamt 48 Patienten: 26 bei IDeg/IGlar und 22 bei IGlar/IDeg).</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die gesamte Studiendauer setzt sich zusammen aus einer Woche Screening (ungefähr; nicht mehr als zwei Wochen), zwei 32-wöchigen Behandlungsperioden (jeweils 16-wöchige Titrationsphase + 16-wöchige Erhaltungsphase) mit Cross-over und mindestens einer Woche Follow-up (nicht früher als sieben Tage vor und nicht später als zwölf Tagen nach Visite 66).</p> <p>Beginn der Studie: 06. Jan. 2014 Ende der Studie: 04. Dez. 2015</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

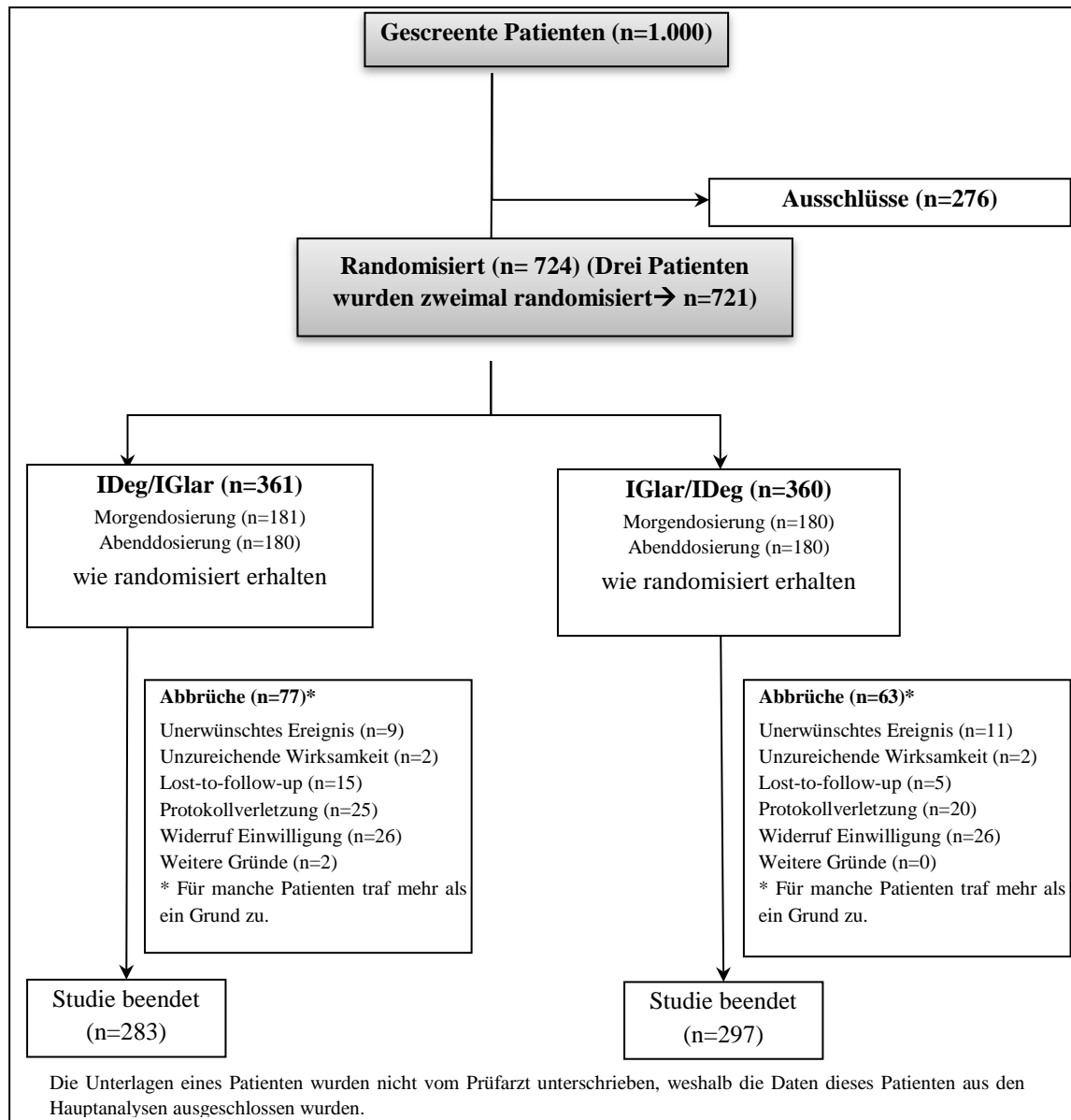


Abbildung 133: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3998

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 4-487 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3582

Studie: NN1250-3582

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
[84]	A
[97]	B
[85]	C
[63-69]	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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, unter Verwendung einer computergenerierten Randomisierungsliste, erstellt.

A-D

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

Die 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 [16].
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 Full Analysis Set (= 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 neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.

A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme betragen zu allen Erhebungszeitpunkten 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 Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme betragen zu allen Erhebungszeitpunkten 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 Full Analysis Set (= 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 Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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 Full Analysis Set (= 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 Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Reaktionen**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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 4-488 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3667

Studie: NN1250-3667

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
[86]	A
[99]	B
[87]	C
[63, 64, 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. Die Patienten setzten ihre zu Beginn der Studie NN1250-3582 randomisierte Studienmedikation für weitere 26 Wochen fort. Das 3:1-Randomisierungsverhältnis aus der vorangegangenen Studie NN1250-3582 wurde in dieser Extensionsstudie beibehalten.

A-D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte in der zugehörigen Hauptstudie mittels eines IV/WRS. Für diese
Extensionsstudie erfolgte keine separate Randomisierung.

A-D

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-D

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 NN1250-3582 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 [16].

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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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: 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 Full Analysis Set (= 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 Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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 Full Analysis Set (= 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 Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 Full Analysis Set (= 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 Reaktionen**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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 Full Analysis Set (= 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 4-489 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3668

Studie: NN1250-3668

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
[88]	A
[100]	B
[89]	C
[75-80]	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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, unter Verwendung einer computergenerierten Randomisierungsliste, erstellt.
A-D

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

Die 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 [16].
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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme betragen zu allen Erhebungszeitpunkten 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme betragen zu allen Erhebungszeitpunkten mindestens 70 %. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
A-D

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

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung jedoch keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Reaktionen**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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 Full Analysis Set (= 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 4-490 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3998

Studie: NN1250-3998

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
[90]	A
[11]	B
[91]	C
[81-83]	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. Neben der 1:1-Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgte innerhalb der beiden Studienarme eine weitere Randomisierung im Verhältnis 1:1. Hierbei wurden die Patienten auf die Insulingabe morgens und abends aufgeteilt, um potenzielle Auswirkungen eines unterschiedlichen pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Profils von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin zu reduzieren.
A-D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, unter Verwendung einer computergenerierten Randomisierungsliste, erstellt.
A-D

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IV/WRS.

A-D

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

A-D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

A-D

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse von einem unabhängigen, externen und verblindeten EAC adjudiziert.

A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.

A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse von einem unabhängigen, externen und verblindeten 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Die Rücklaufquoten beider Behandlungsarme betragen zu allen Erhebungszeitpunkten mindestens 70 %. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
A-D

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse von einem unabhängigen, externen und verblindeten EAC adjudiziert.

A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.

A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse von einem unabhängigen, externen und verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee 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: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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 Full Analysis Set (= 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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: Schwerwiegend unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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 Full Analysis Set (= 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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: Allergische Reaktion**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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: Reaktionen an der Injektionsstelle**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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: Lipodystrophie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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 Full Analysis Set (= 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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: Peripheres Ödem**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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: Neoplasien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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 Full Analysis Set (= 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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: Medikationsfehler**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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 Full Analysis Set (= 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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: Diabetische Retinopathie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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: Periphere Neuropathie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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: Hyperglykämie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
A-D

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem Full Analysis Set (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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.
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
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

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art,

Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergebnisse zu den Komponenten des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien“ aus Studie NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Anhang 4-G.1: Schwere Hypoglykämien (SUE) aus Studie NN1250-3998

Tabelle 4-491: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	1 (0,4)	278	6 (2,2)	0,17 [0,02;1,37]	0,16 [0,02;1,36]	-0,02 [-0,04;0,00]	0,0679 [#]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [‡]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

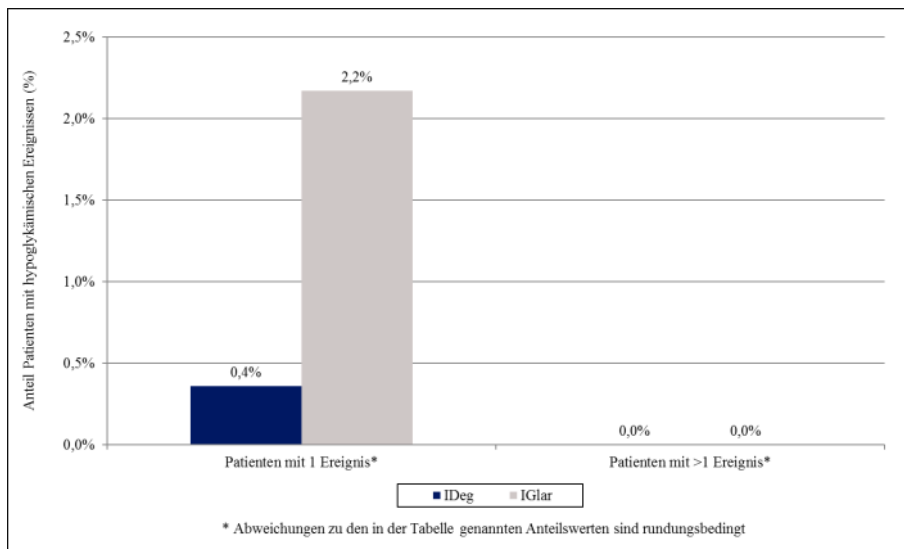


Abbildung 134: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-492: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
281	1	160,70	278	6	161,19	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-493: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (SUE)	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 0- < 2	279	0	0,0	277	0	0,0
Woche 2- < 4	275	0	0,0	275	0	0,0
Woche 4- < 6	272	0	0,0	275	1	0,4
Woche 6- < 8	270	0	0,0	273	0	0,0
Woche 8- < 10	266	0	0,0	267	0	0,0
Woche 10- < 12	265	0	0,0	265	0	0,0
Woche 12- < 14	265	0	0,0	265	0	0,0
Woche 14- < 16	262	0	0,0	262	1	0,4
Woche 16- < 18	260	0	0,0	260	2	0,8
Woche 18- < 20	259	1	0,4	258	0	0,0
Woche 20- < 22	258	0	0,0	256	0	0,0
Woche 22- < 24	258	0	0,0	256	0	0,0
Woche 24- < 26	256	0	0,0	256	0	0,0
Woche 26- < 28	252	0	0,0	255	1	0,4
Woche 28- < 30	250	0	0,0	252	0	0,0
Woche 30- < 32	249	0	0,0	251	1	0,4
Woche \geq 32	183	0	0,0	181	0	0,0

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

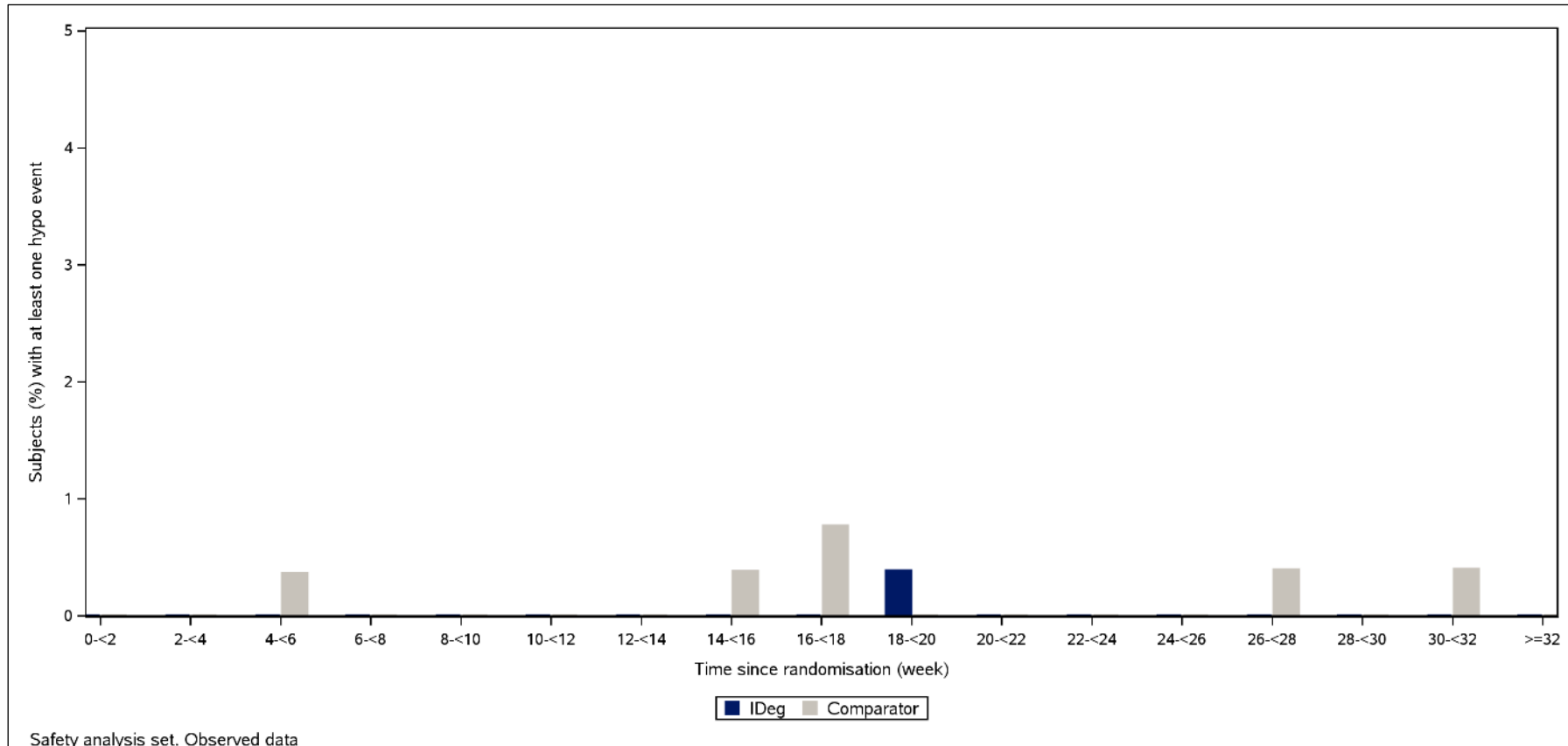


Abbildung 135: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-494: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	1 (0,3)	360	7 (2,0)	0,14 [0,02;1,16]	0,14 [0,02;1,15]	-0,02 [-0,03;-0,00]	0,0688 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

#: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

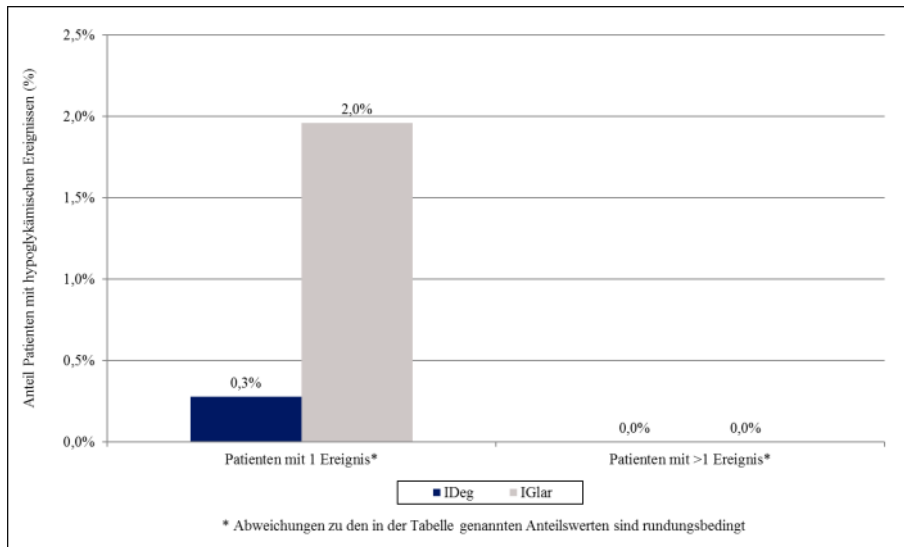


Abbildung 136: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-495: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
360	1	201,19	360	7	203,77	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-496: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (SUE)	IDeg			IGlar		
	N	E	%	N	E	%
Woche 0- < 2	356	0	0,0	357	0	0,0
Woche 2- < 4	349	0	0,0	351	0	0,0
Woche 4- < 6	341	0	0,0	348	1	0,3
Woche 6- < 8	337	0	0,0	344	0	0,0
Woche 8- < 10	333	0	0,0	337	0	0,0
Woche 10- < 12	331	0	0,0	335	0	0,0
Woche 12- < 14	330	0	0,0	335	0	0,0
Woche 14- < 16	327	0	0,0	330	1	0,3
Woche 16- < 18	325	0	0,0	327	2	0,6
Woche 18- < 20	323	1	0,3	325	0	0,0
Woche 20- < 22	322	0	0,0	323	0	0,0
Woche 22- < 24	322	0	0,0	323	0	0,0
Woche 24- < 26	320	0	0,0	323	1	0,3
Woche 26- < 28	316	0	0,0	322	1	0,3
Woche 28- < 30	314	0	0,0	319	0	0,0
Woche 30- < 32	312	0	0,0	318	1	0,3
Woche \geq 32	230	0	0,0	228	0	0,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

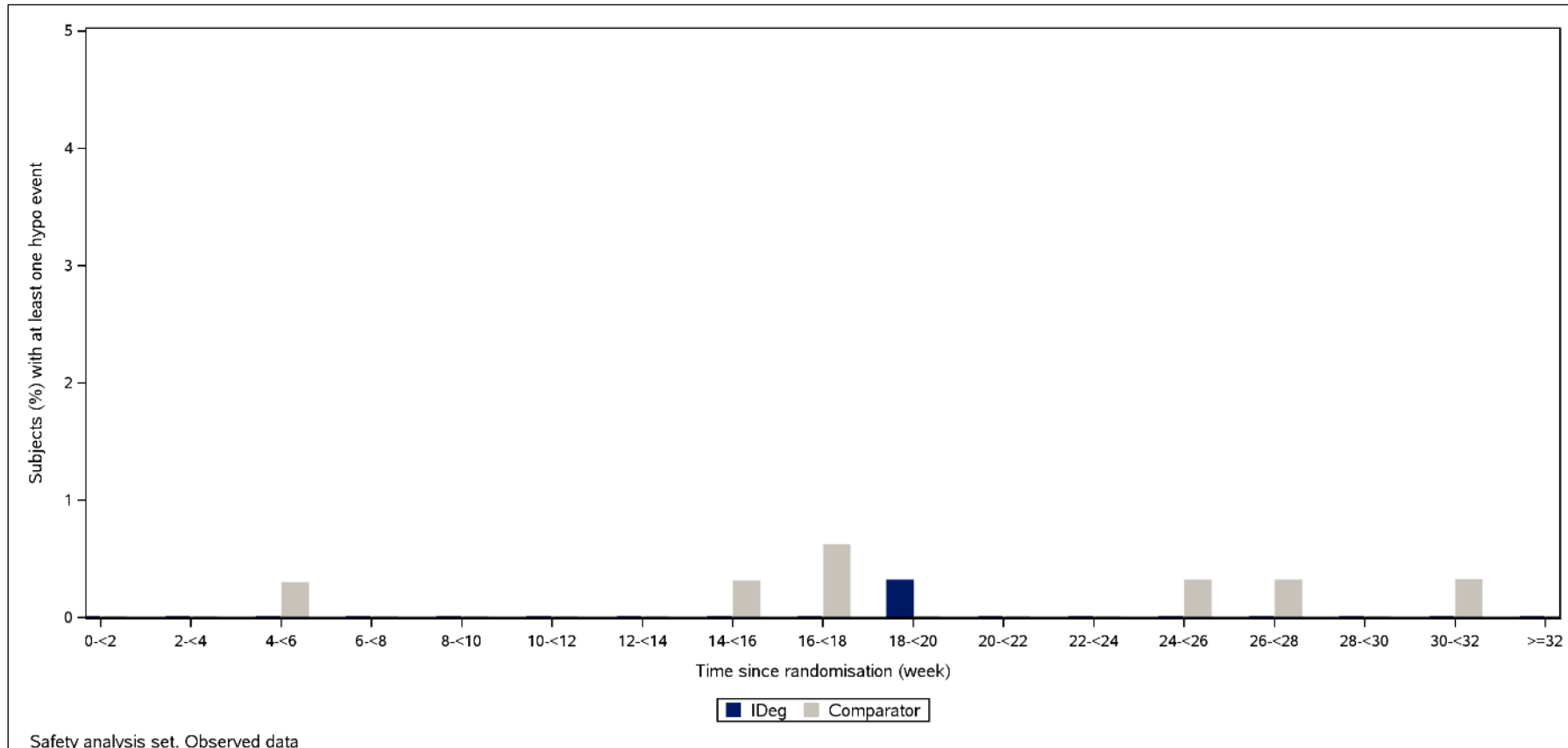


Abbildung 137: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Anhang 4-G.2: Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) aus Studie NN1250-3998

Tabelle 4-497: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	2 (0,7)	278	5 (1,8)	0,40 [0,08;2,03]	0,39 [0,08;2,04]	-0,01 [-0,03;0,01]	0,2846 [#]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; \square : Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

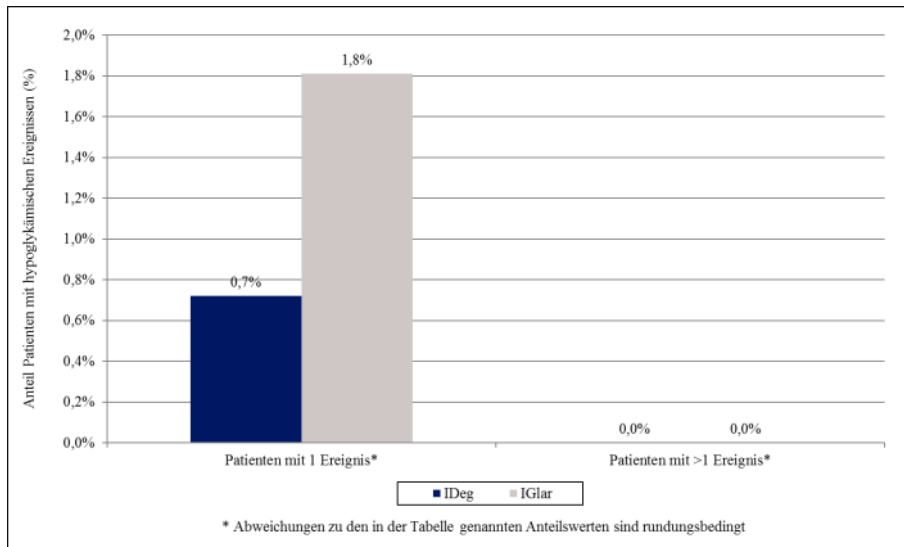


Abbildung 138: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-498: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998
 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
281	2	160,70	278	5	161,19	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-499: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)	IDeg			IGlar		
	W	N	%	W	N	%
Woche 0- < 2	279	0	0,0	277	0	0,0
Woche 2- < 4	275	0	0,0	275	0	0,0
Woche 4- < 6	272	0	0,0	275	0	0,0
Woche 6- < 8	270	0	0,0	273	0	0,0
Woche 8- < 10	266	0	0,0	267	0	0,0
Woche 10- < 12	265	1	0,4	265	0	0,0
Woche 12- < 14	265	0	0,0	265	0	0,0
Woche 14- < 16	262	0	0,0	262	1	0,4
Woche 16- < 18	260	0	0,0	260	1	0,4
Woche 18- < 20	259	1	0,4	258	0	0,0
Woche 20- < 22	258	0	0,0	256	0	0,0
Woche 22- < 24	258	0	0,0	256	0	0,0
Woche 24- < 26	256	0	0,0	256	1	0,4
Woche 26- < 28	252	0	0,0	255	1	0,4
Woche 28- < 30	250	0	0,0	252	0	0,0
Woche 30- < 32	249	0	0,0	251	1	0,4
Woche ≥ 32	183	0	0,0	181	0	0,0

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

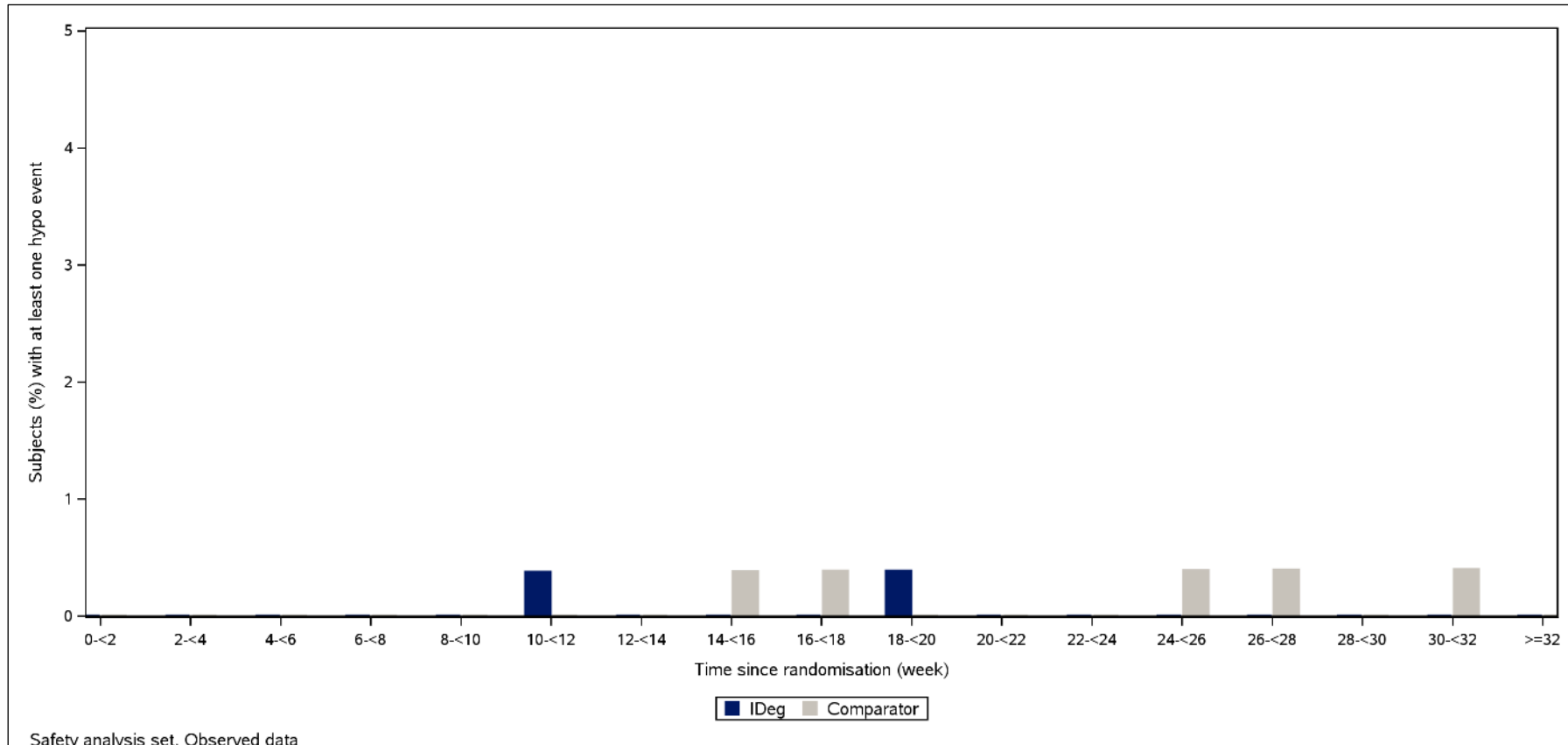


Abbildung 139: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-500: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	2 (0,6)	360	7 (2,0)	0,29 [0,06;1,37]	0,28 [0,06;1,37]	-0,01 [-0,03;0,00]	0,1769 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

#: Exakter Test nach Fisher; π : Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

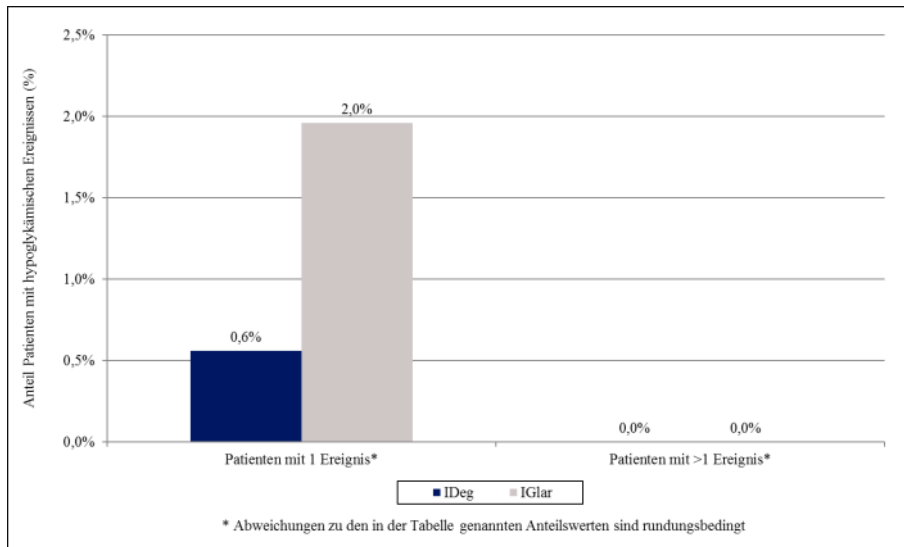


Abbildung 140: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-501: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
360	2	201,19	360	7	203,77	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-502: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	356	0	0,0	357	0	0,0
Woche 2- < 4	349	0	0,0	351	0	0,0
Woche 4- < 6	341	0	0,0	348	0	0,0
Woche 6- < 8	337	0	0,0	344	0	0,0
Woche 8- < 10	333	0	0,0	337	0	0,0
Woche 10- < 12	331	1	0,3	335	0	0,0
Woche 12- < 14	330	0	0,0	335	0	0,0
Woche 14- < 16	327	0	0,0	330	1	0,3
Woche 16- < 18	325	0	0,0	327	1	0,3
Woche 18- < 20	323	1	0,3	325	1	0,3
Woche 20- < 22	322	0	0,0	323	0	0,0
Woche 22- < 24	322	0	0,0	323	0	0,0
Woche 24- < 26	320	0	0,0	323	2	0,6
Woche 26- < 28	316	0	0,0	322	1	0,3
Woche 28- < 30	314	0	0,0	319	0	0,0
Woche 30- < 32	312	0	0,0	318	1	0,3
Woche ≥ 32	230	0	0,0	228	0	0,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

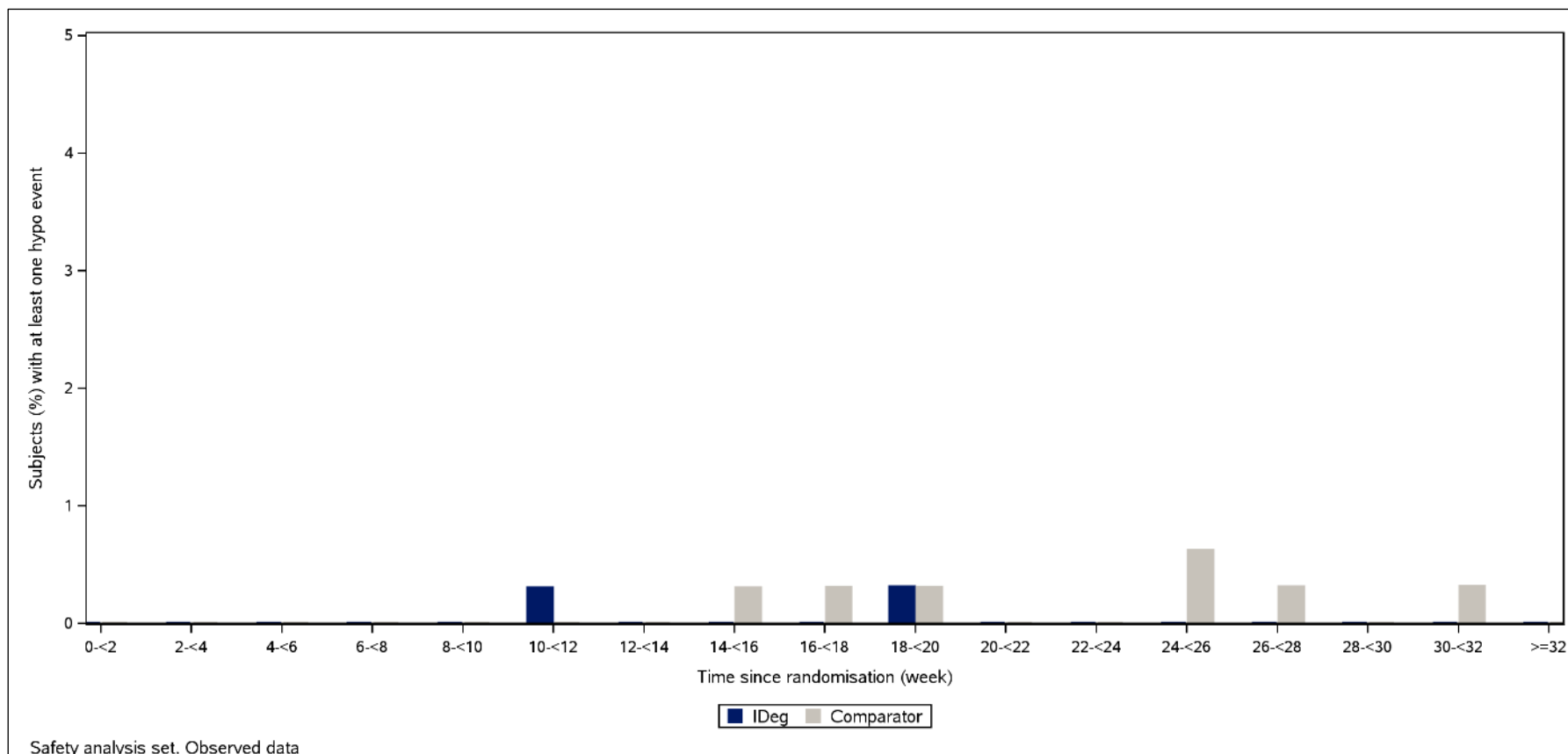


Abbildung 141: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Anhang 4-G.3: Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) aus Studie NN1250-3998

Tabelle 4-503: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	2 (0,7)	278	7 (2,5)	0,28 [0,06;1,35]	0,28 [0,06;1,35]	-0,02 [-0,04;0,00]	0,1056 [#]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

#: Exakter Test nach Fisher; π : Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

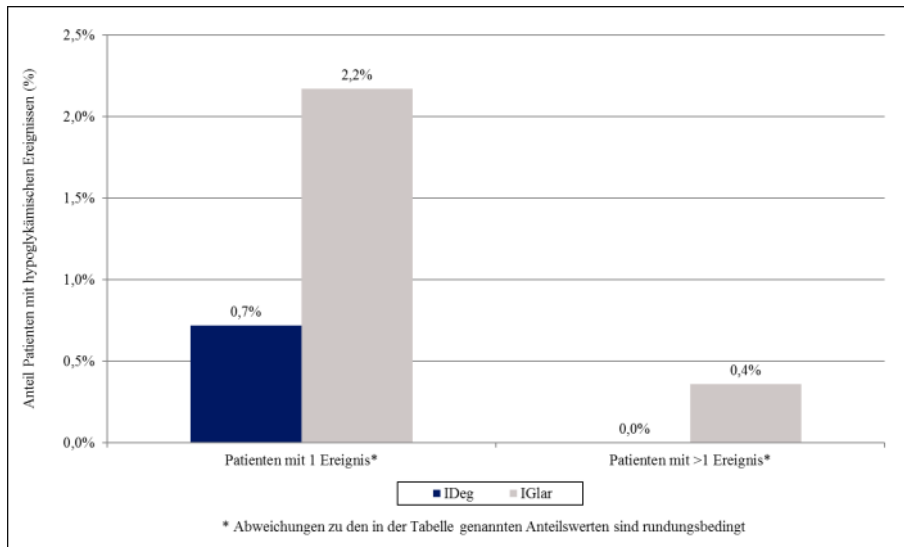


Abbildung 142: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-504: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
281	2	160,70	278	8	161,19	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-505: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)	IDeg			IGlar		
	W	N	%	W	N	%
Woche 0- < 2	279	0	0,0	277	0	0,0
Woche 2- < 4	275	0	0,0	275	0	0,0
Woche 4- < 6	272	0	0,0	275	1	0,4
Woche 6- < 8	270	0	0,0	273	0	0,0
Woche 8- < 10	266	0	0,0	267	0	0,0
Woche 10- < 12	265	1	0,4	265	0	0,0
Woche 12- < 14	265	0	0,0	265	1	0,4
Woche 14- < 16	262	0	0,0	262	1	0,4
Woche 16- < 18	260	0	0,0	260	1	0,4
Woche 18- < 20	259	1	0,4	258	0	0,0
Woche 20- < 22	258	0	0,0	256	0	0,0
Woche 22- < 24	258	0	0,0	256	1	0,4
Woche 24- < 26	256	0	0,0	256	1	0,4
Woche 26- < 28	252	0	0,0	255	1	0,4
Woche 28- < 30	250	0	0,0	252	0	0,0
Woche 30- < 32	249	0	0,0	251	1	0,4
Woche ≥ 32	183	0	0,0	181	0	0,0

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-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

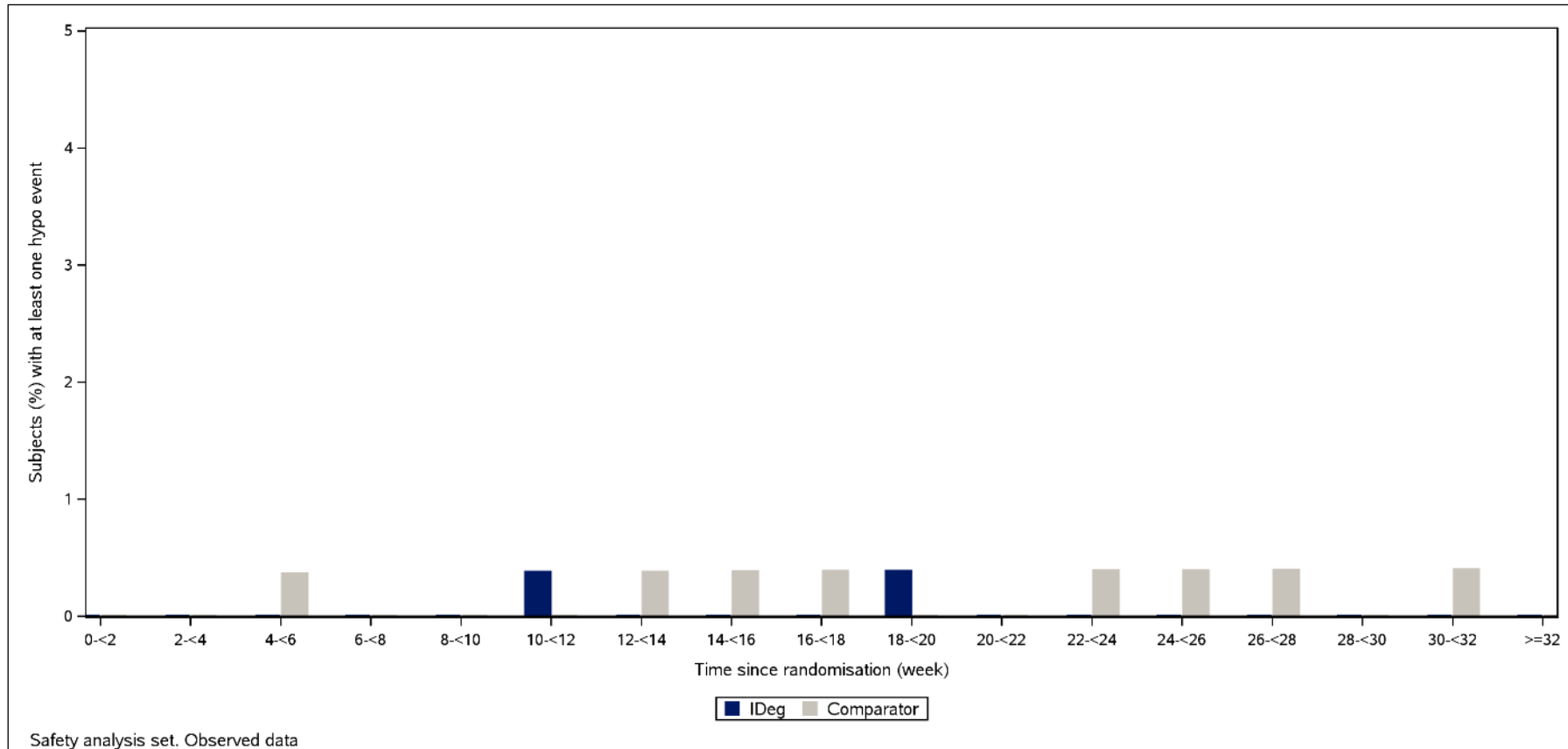


Abbildung 143: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-506: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	2 (0,6)	360	10 (2,8)	0,20 [0,04;0,91]	0,20 [0,04;0,90]	-0,02 [-0,04;-0,00]	0,0370 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

#: Exakter Test nach Fisher; π : Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

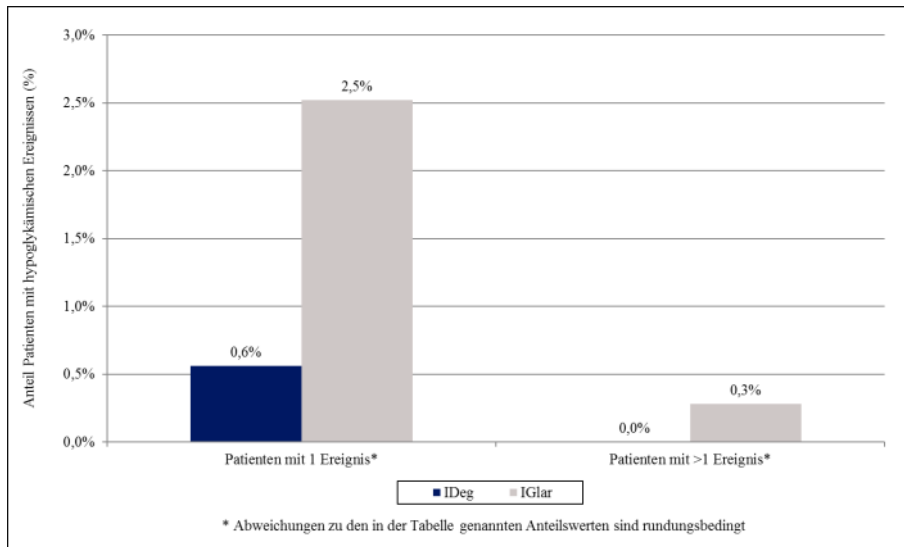


Abbildung 144: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-507: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
360	2	201,19	360	11	203,77	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-508: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	356	0	0,0	357	0	0,0
Woche 2- < 4	349	0	0,0	351	0	0,0
Woche 4- < 6	341	0	0,0	348	1	0,3
Woche 6- < 8	337	0	0,0	344	1	0,3
Woche 8- < 10	333	0	0,0	337	0	0,0
Woche 10- < 12	331	1	0,3	335	0	0,0
Woche 12- < 14	330	0	0,0	335	1	0,3
Woche 14- < 16	327	0	0,0	330	1	0,3
Woche 16- < 18	325	0	0,0	327	1	0,3
Woche 18- < 20	323	1	0,3	325	1	0,3
Woche 20- < 22	322	0	0,0	323	0	0,0
Woche 22- < 24	322	0	0,0	323	1	0,3
Woche 24- < 26	320	0	0,0	323	2	0,6
Woche 26- < 28	316	0	0,0	322	1	0,3
Woche 28- < 30	314	0	0,0	319	0	0,0
Woche 30- < 32	312	0	0,0	318	1	0,3
Woche ≥ 32	230	0	0,0	228	0	0,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. 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

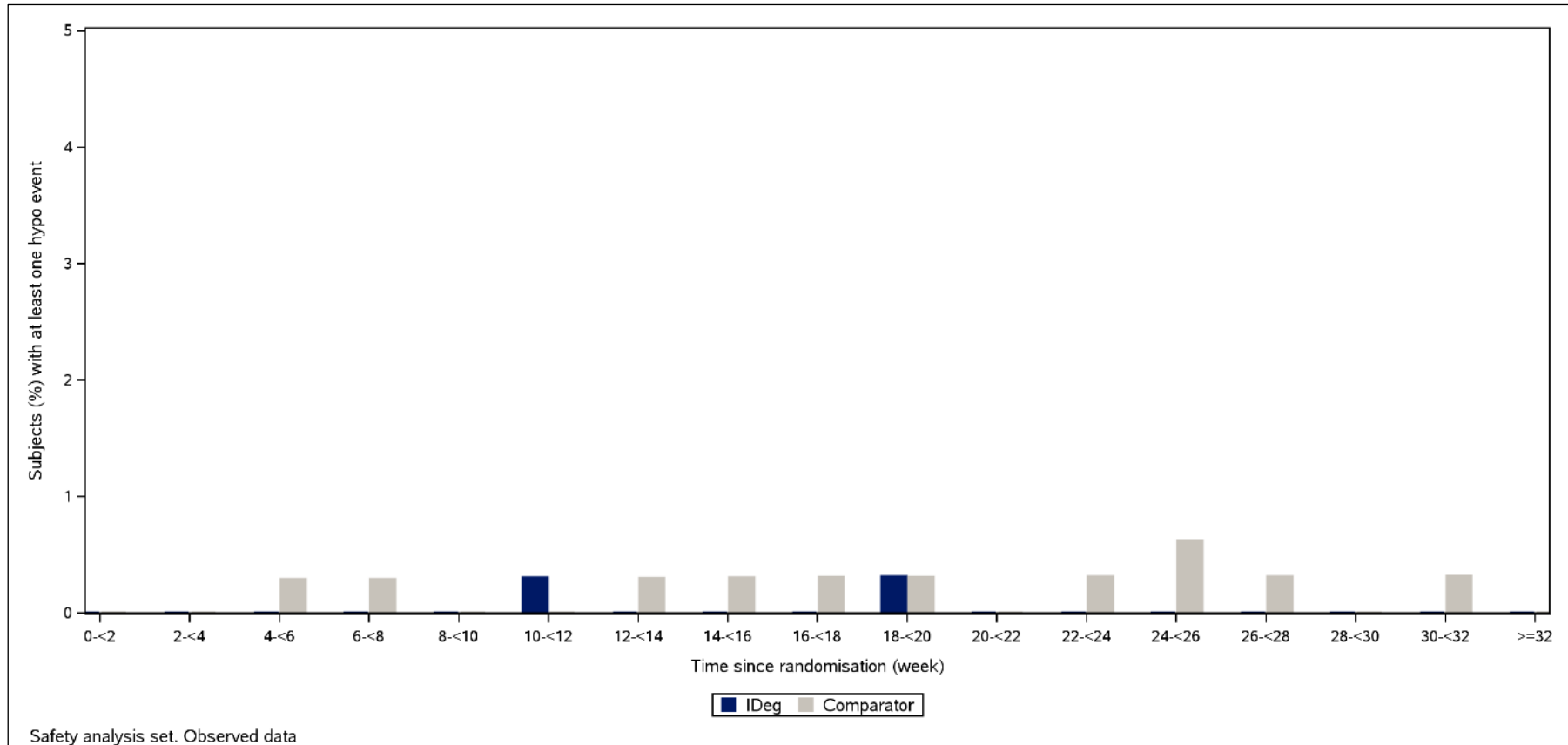


Abbildung 145: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Anhang 4-G.4: Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) aus Studie NN1250-3998

Tabelle 4-509: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	1 (0,4)	278	13 (4,7)	0,08 [0,01;0,58]	0,07 [0,01;0,56]	-0,04 [-0,07;-0,02]	0,0008 [#]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; [‡]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

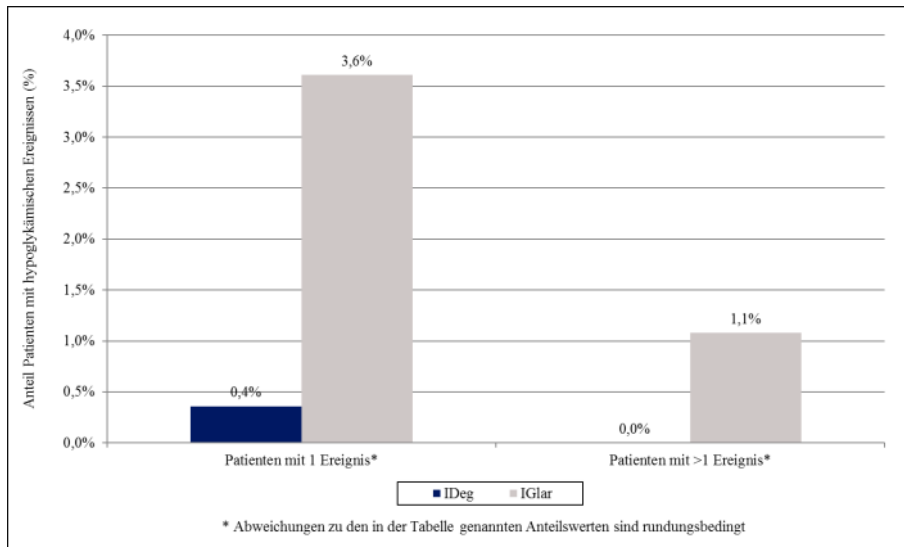


Abbildung 146: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-510: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
281	1	160,70	278	16	161,19	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-511: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	279	0	0,0	277	0	0,0
Woche 2- < 4	275	0	0,0	275	0	0,0
Woche 4- < 6	272	0	0,0	275	3	0,7
Woche 6- < 8	270	0	0,0	273	0	0,0
Woche 8- < 10	266	0	0,0	267	0	0,0
Woche 10- < 12	265	1	0,4	265	1	0,4
Woche 12- < 14	265	0	0,0	265	1	0,4
Woche 14- < 16	262	0	0,0	262	2	0,8
Woche 16- < 18	260	0	0,0	260	3	1,2
Woche 18- < 20	259	0	0,0	258	0	0,0
Woche 20- < 22	258	0	0,0	256	0	0,0
Woche 22- < 24	258	0	0,0	256	2	0,8
Woche 24- < 26	256	0	0,0	256	2	0,4
Woche 26- < 28	252	0	0,0	255	1	0,4
Woche 28- < 30	250	0	0,0	252	0	0,0
Woche 30- < 32	249	0	0,0	251	1	0,4
Woche ≥ 32	183	0	0,0	181	0	0,0

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-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

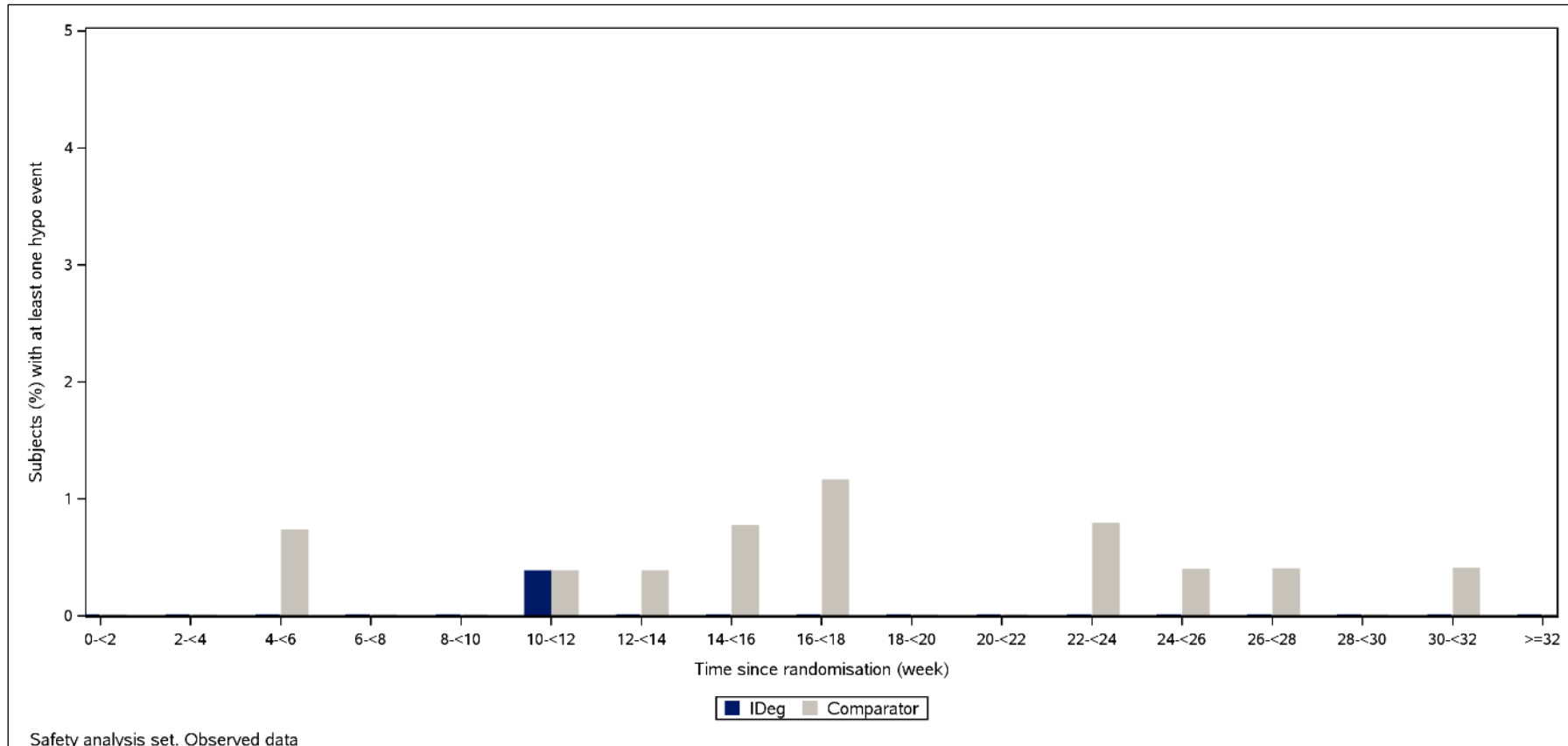


Abbildung 147: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-512: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	2 (0,6)	360	16 (4,5)	0,13 [0,03;0,54]	0,12 [0,03;0,53]	-0,04 [-0,06;-0,02]	0,0011 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 #: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

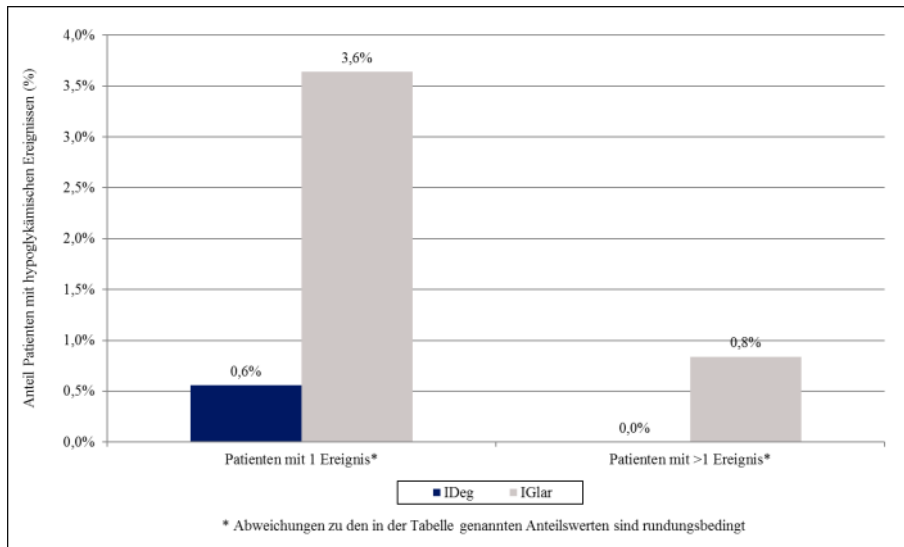


Abbildung 148: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-513: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
360	2	201,19	360	19	203,77	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

N: Anzahl ausgewerteter Patienten

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

Tabelle 4-514: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	356	0	0,0	357	0	0,0
Woche 2- < 4	349	0	0,0	351	0	0,0
Woche 4- < 6	341	0	0,0	348	3	0,6
Woche 6- < 8	337	0	0,0	344	0	0,0
Woche 8- < 10	333	0	0,0	337	0	0,0
Woche 10- < 12	331	1	0,3	335	1	0,3
Woche 12- < 14	330	0	0,0	335	1	0,3
Woche 14- < 16	327	0	0,0	330	2	0,6
Woche 16- < 18	325	0	0,0	327	3	0,9
Woche 18- < 20	323	0	0,0	325	1	0,3
Woche 20- < 22	322	0	0,0	323	1	0,3
Woche 22- < 24	322	0	0,0	323	2	0,6
Woche 24- < 26	320	0	0,0	323	3	0,6
Woche 26- < 28	316	0	0,0	322	1	0,3
Woche 28- < 30	314	0	0,0	319	0	0,0
Woche 30- < 32	312	0	0,0	318	1	0,3
Woche ≥ 32	230	1	0,4	228	0	0,0

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. 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

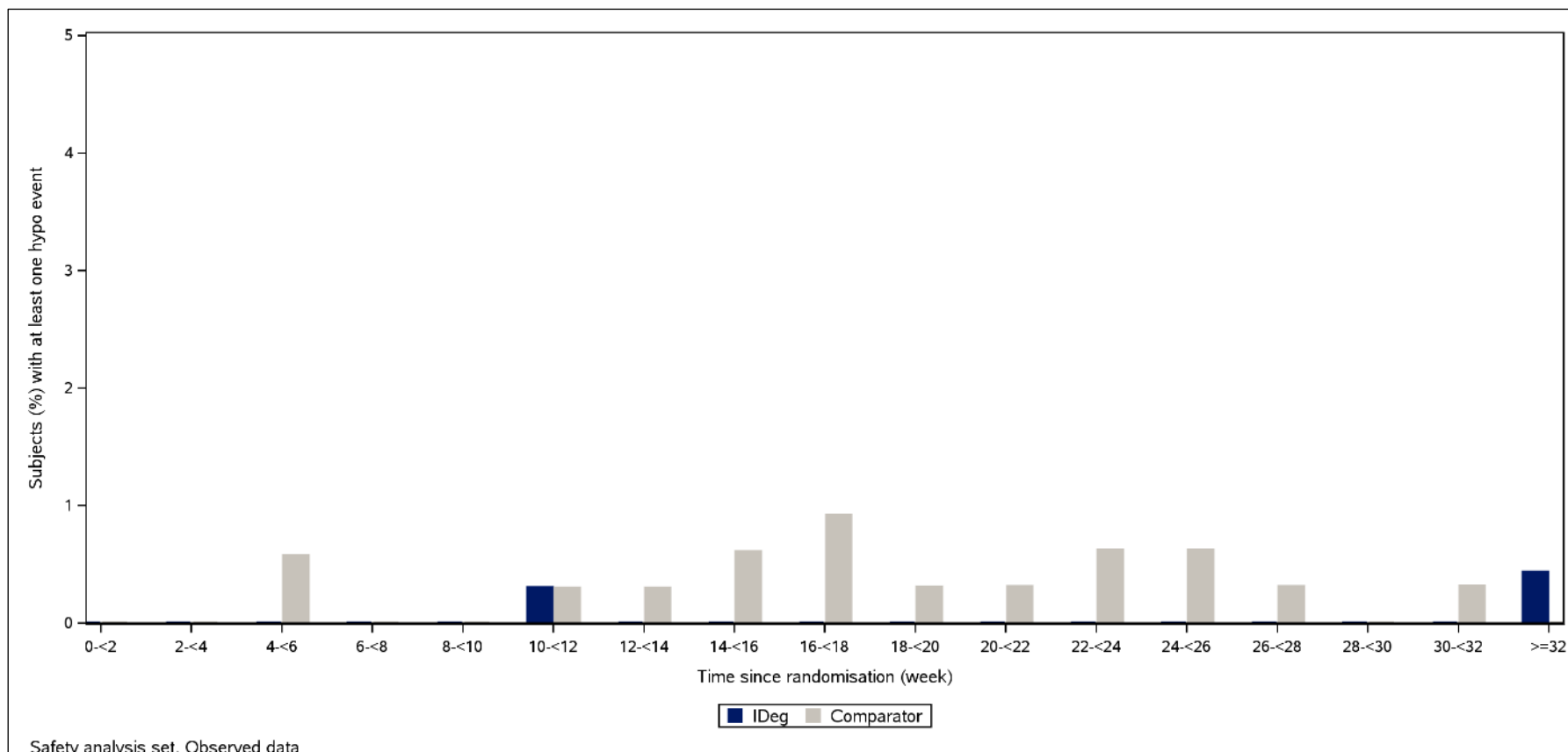


Abbildung 149: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Anhang 4-H: Ergebnisse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998

NN1250-3998 (Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Tabelle 4-515: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
281	53 (19,0)	278	59 (21,3)	0,89 [0,64;1,24]	0,87 [0,57;1,31]	-0,02 [-0,09;0,04]	0,5267 [#]

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
[#]: Exakter Test nach Fisher; [⌘]: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

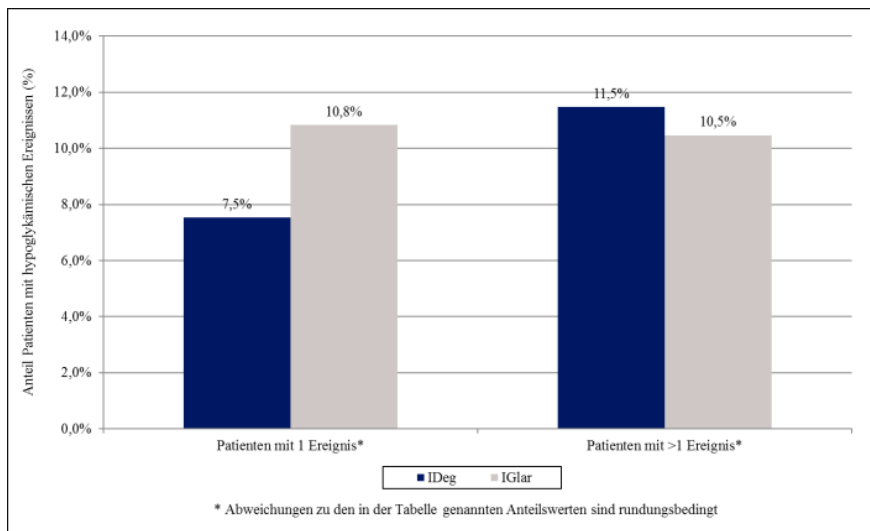


Abbildung 150: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-516: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
281	149	160,70	278	144	161,19	1,05 [0,64;1,72]	0,8494
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-517: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	279	17	3,2	277	8	2,5
Woche 2- < 4	275	21	5,1	275	8	1,8
Woche 4- < 6	272	18	4,4	275	8	2,9
Woche 6- < 8	270	9	3,0	273	9	2,9
Woche 8- < 10	266	7	2,3	267	10	3,0
Woche 10- < 12	265	7	2,6	265	10	3,4
Woche 12- < 14	265	9	2,6	265	5	1,9
Woche 14- < 16	262	13	3,8	262	8	2,7
Woche 16- < 18	260	11	3,1	260	12	4,2
Woche 18- < 20	259	6	1,9	258	9	3,5
Woche 20- < 22	258	4	1,6	256	8	3,1
Woche 22- < 24	258	6	1,9	256	9	2,7
Woche 24- < 26	256	5	1,6	256	6	2,3
Woche 26- < 28	252	3	1,2	255	7	2,7
Woche 28- < 30	250	5	1,6	252	12	4,0
Woche 30- < 32	249	6	2,4	251	14	3,6
Woche ≥ 32	183	2	0,5	181	1	0,6

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

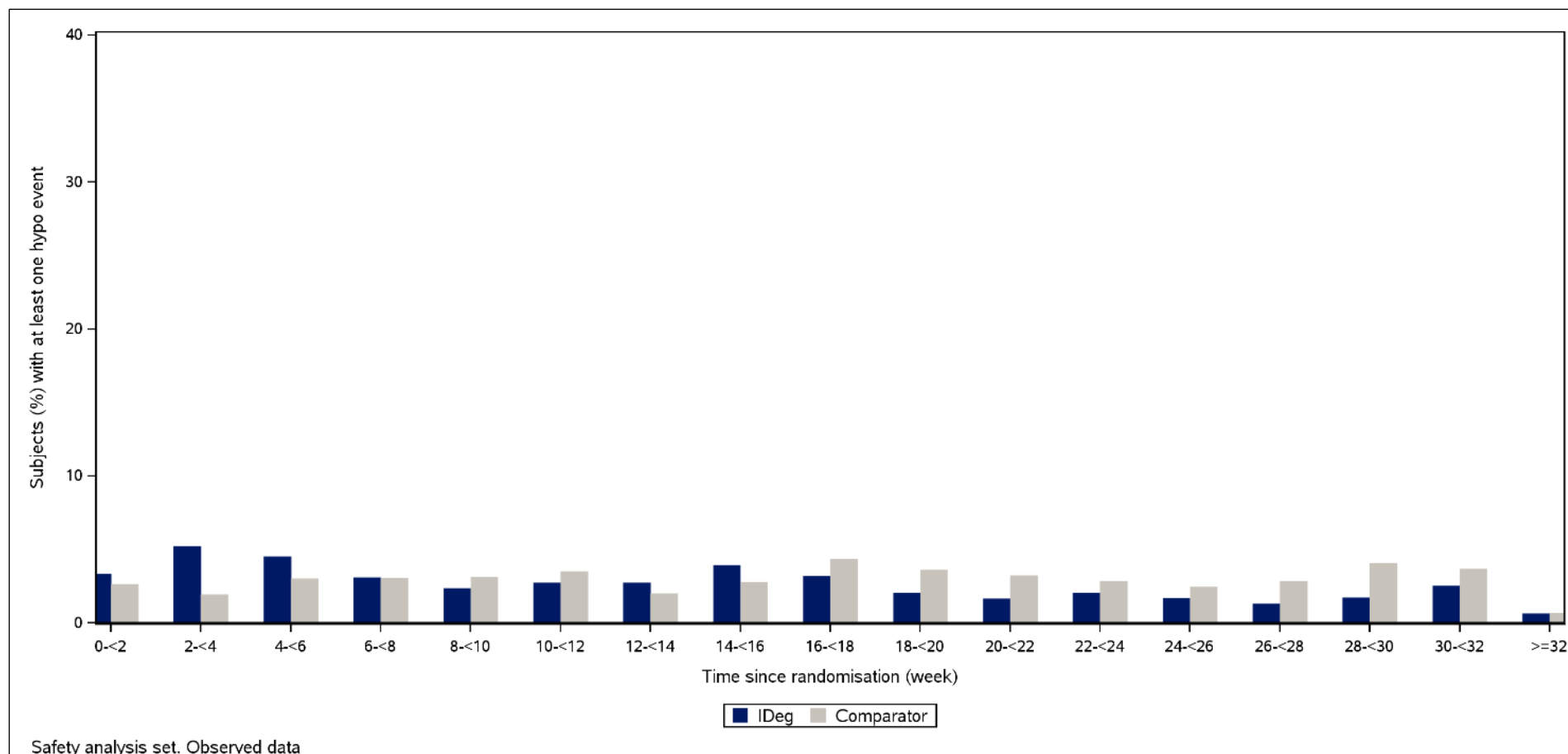


Abbildung 151: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-518: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; nicht-adjustierte Auswertung)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
360	67 (18,8)	360	79 (22,1)	0,85 [0,64;1,14]	0,82 [0,57;1,17]	-0,03 [-0,09;0,03]	0,3074 [#]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).

#: Exakter Test nach Fisher; ♂: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

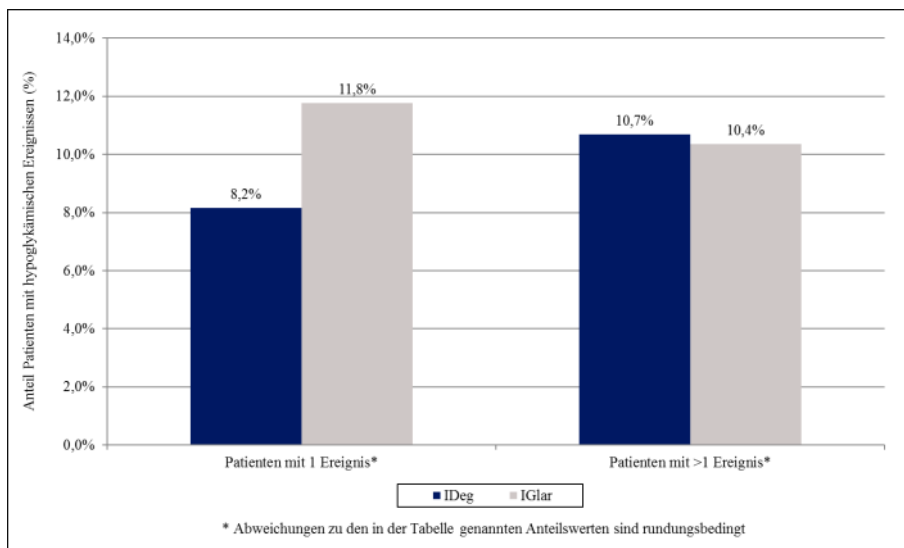


Abbildung 152: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Tabelle 4-519: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
360	192	201,19	360	184	203,77	1,07 [0,69;1,65]	0,7533
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-520: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 0- < 2	356	21	3,1	357	11	2,5
Woche 2- < 4	349	23	4,6	351	12	2,3
Woche 4- < 6	341	20	4,1	348	11	3,2
Woche 6- < 8	337	10	2,7	344	9	2,3
Woche 8- < 10	333	12	2,7	337	14	3,6
Woche 10- < 12	331	10	2,7	335	11	3,0
Woche 12- < 14	330	13	3,0	335	6	1,8
Woche 14- < 16	327	18	3,4	330	10	2,4
Woche 16- < 18	325	12	2,8	327	16	4,3
Woche 18- < 20	323	6	1,5	325	13	3,4
Woche 20- < 22	322	7	1,9	323	8	2,5
Woche 22- < 24	322	7	1,9	323	10	2,5
Woche 24- < 26	320	8	1,9	323	9	2,2
Woche 26- < 28	316	8	1,9	322	8	2,5
Woche 28- < 30	314	7	1,6	319	16	4,1
Woche 30- < 32	312	8	2,6	318	19	4,4
Woche ≥ 32	230	2	0,4	228	1	0,4

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1. 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

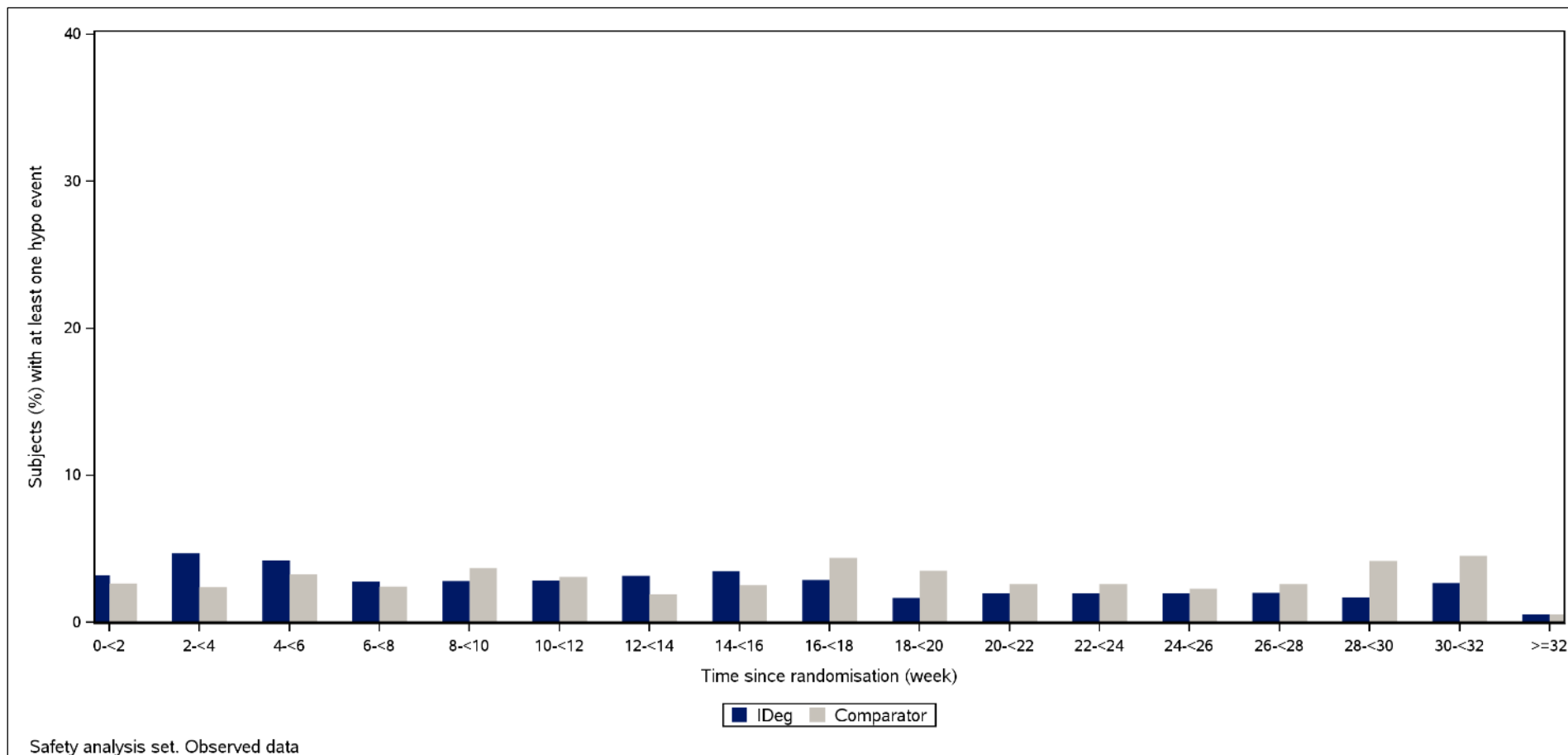


Abbildung 153: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

NN1250-3998 (Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Tabelle 4-521: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
559	376 (79,7)	23 (4,9)	46 (9,7)	27 (5,7)	0,0056
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).					
N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

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

Tabelle 4-522: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
502	52 (10,4)	491	75 (15,3)	0,64 [0,47;0,87]	0,0046

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

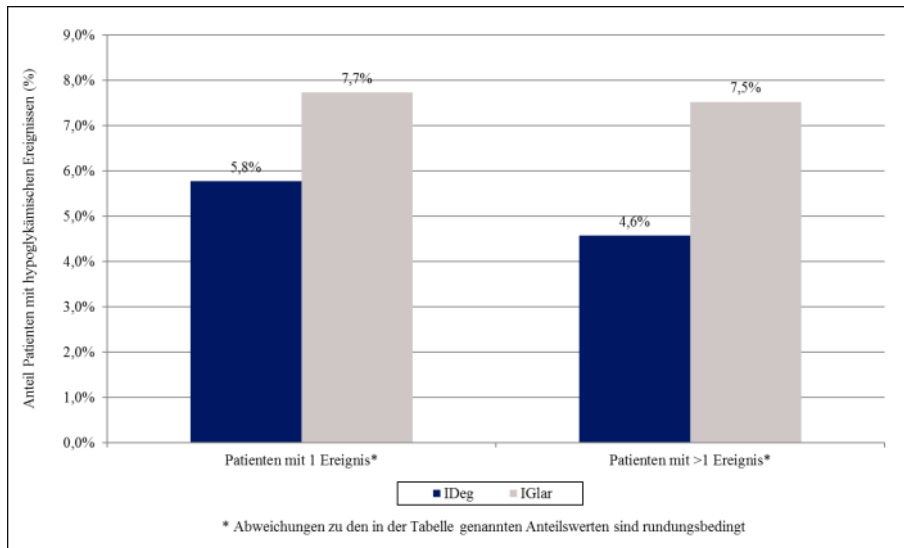


Abbildung 154: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-523: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
559	98	150,90	559	148	147,84	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-524: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 14- < 16	505	1	0,2	494	0	0,0
Woche 16- < 18	501	13	2,4	492	20	3,7
Woche 18- < 20	499	11	2,0	486	17	3,5
Woche 20- < 22	497	6	1,2	484	14	2,7
Woche 22- < 24	496	10	1,8	483	14	2,5
Woche 24- < 26	493	17	2,4	483	18	3,3
Woche 26- < 28	488	8	1,4	481	19	3,5
Woche 28- < 30	485	16	2,5	476	17	2,9
Woche 30- < 32	481	12	2,1	474	25	4,0
Woche ≥ 32	338	4	0,9	339	4	1,2

Tabelle enthält Daten der Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2). 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

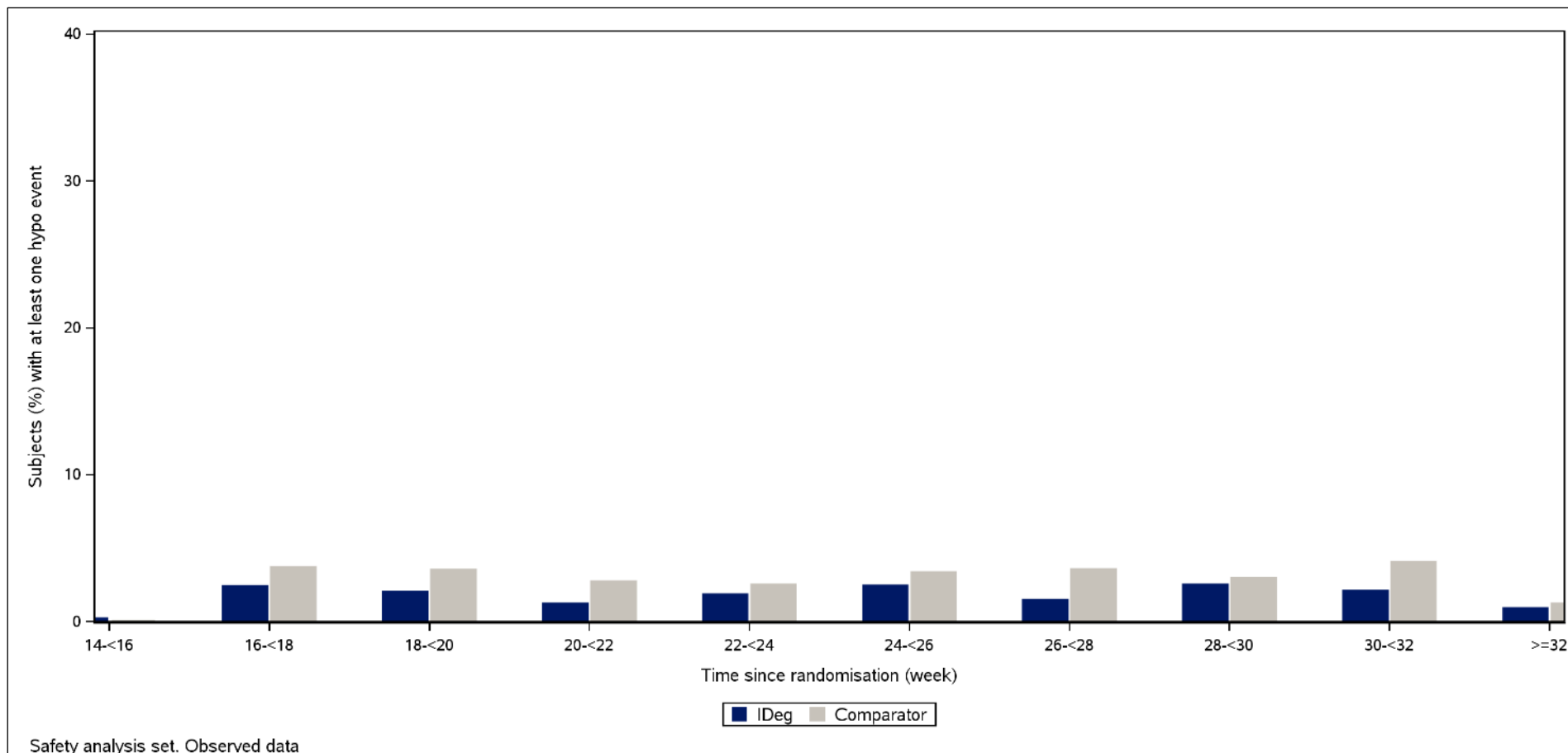


Abbildung 155: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-525: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; nicht-adjustierte Auswertung)

N	Anzahl (%) Patienten				p-Wert
	ohne Ereignis	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IDeg	mit ≥ 1 Ereignis nur unter IGLar	mit ≥ 1 Ereignis unter IDeg und IGLar	
720	474 (79,4)	30 (5,0)	63 (10,6)	30 (5,0)	0,0006
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

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

Tabelle 4-526: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Odds Ratio)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
632	64 (10,1)	618	96 (15,5)	0,61 [0,46;0,81]	0,0007

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105).
 N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

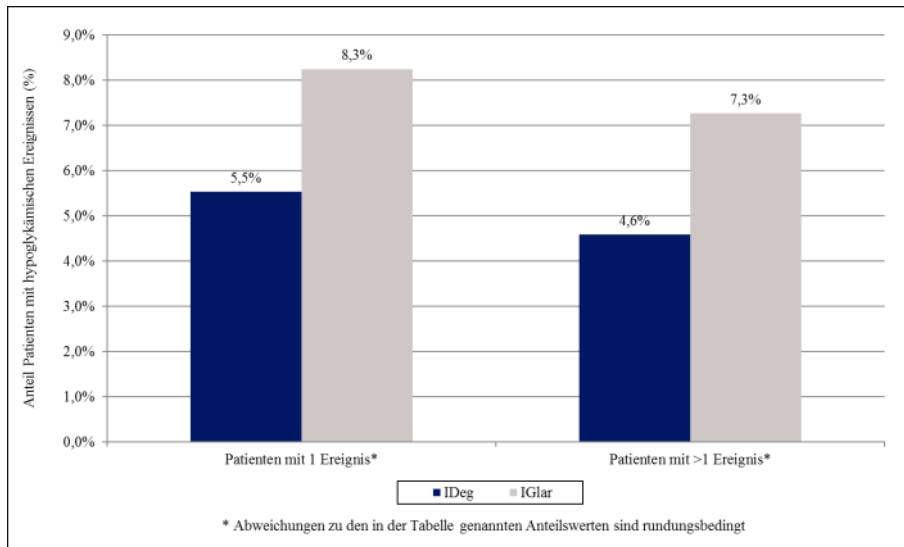


Abbildung 156: Anzahl „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ pro Patient aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

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

Tabelle 4-527: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
720	124	190,20	720	195	186,91	0,62 [0,50;0,78]	< 0,0001
Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 105). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

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

Tabelle 4-528: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs	IDeg			IGlar		
	Woche	N	E	%	N	E
Woche 14- < 16	635	1	0,2	622	0	0,0
Woche 16- < 18	631	14	2,1	619	23	3,4
Woche 18- < 20	627	12	1,8	613	24	3,6
Woche 20- < 22	625	11	1,6	611	18	2,6
Woche 22- < 24	624	13	1,9	610	16	2,3
Woche 24- < 26	621	22	2,6	610	26	3,1
Woche 26- < 28	615	14	1,8	607	23	3,5
Woche 28- < 30	612	18	2,1	602	25	3,3
Woche 30- < 32	605	15	2,1	599	35	4,5
Woche ≥ 32	429	4	0,7	420	5	1,2

Tabelle enthält Daten der CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2. 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

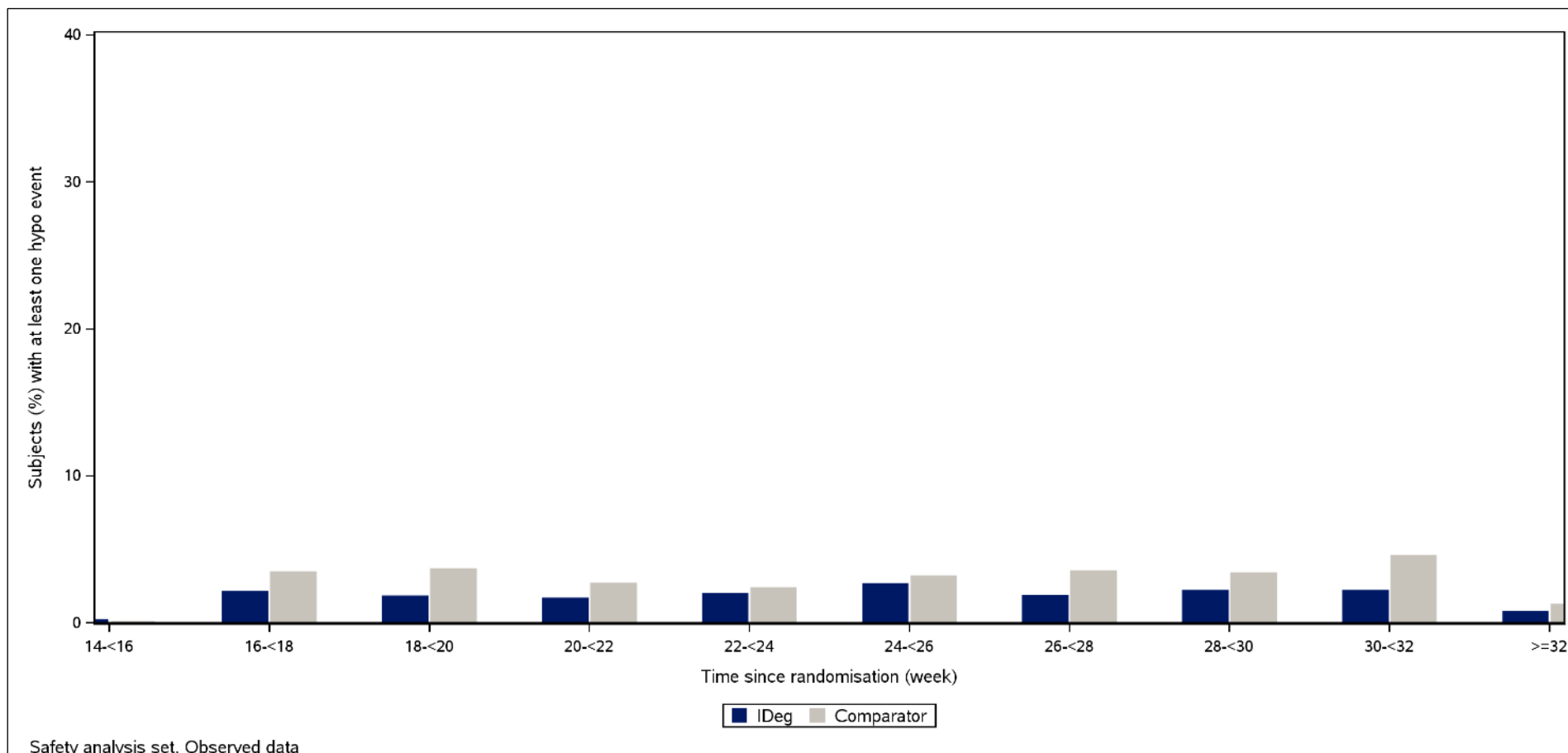


Abbildung 157: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien während des Schlafs“ aus Studie NN1250-3998 (CSR-Population; Erhaltungsphase Periode 1 + Erhaltungsphase Periode 2)

Anhang 4-I: Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anhang 4-I.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-I.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-I.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-I.4: Berücksichtigte MedDRA Preferred Terms für Peripheres Ödem

Oedema peripheral

Anhang 4-I.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 adenocarcinoma recurrent; 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; Extragenadal primary embryonal carcinoma; Extragenadal primary germ cell tumour; Extragenadal primary germ cell tumour mixed; Extragenadal primary germ cell tumour mixed stage I; Extragenadal primary germ cell tumour mixed stage II; Extragenadal primary germ cell tumour mixed stage III; Extragenadal primary malignant teratoma; Extragenadal primary non-seminoma; Extragenadal primary non-seminoma stage I; Extragenadal primary non-seminoma stage II; Extragenadal primary non-seminoma stage III; Extragenadal primary non-seminoma stage IV; Extragenadal primary seminoma (pure); Extragenadal primary seminoma (pure) stage I; Extragenadal primary seminoma (pure) stage II; Extragenadal primary seminoma (pure) stage III; Extragenadal 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; Extraskelletal chondrosarcoma metastatic; Extraskelletal chondrosarcoma recurrent; Extraskelletal myxoid chondrosarcoma; Extraskelletal osteosarcoma; Extraskelletal osteosarcoma metastatic; Extraskelletal 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; Gastroesophageal 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; Ileocelectomy; 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; Mастоidectomy; 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; Pheochromocytoma; Pheochromocytoma crisis; Pheochromocytoma excision; Pheochromocytoma 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; Pylorotomy; 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 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-I.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-I.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-I.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-I.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-J: Ergänzende Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Anhang 4-J.1: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA System Organ Class/Preferred Term

Anhang 4-J.1.1: Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	670.67				228.84				899.51			
Events	610 (81.0)		2937	438	199 (79.3)		987	431	809 (80.6)		3924	436
Infections and infestations	369 (49.0)		714	106	128 (51.0)		257	112	497 (49.5)		971	108
Nasopharyngitis	107 (14.2)		146	22	35 (13.9)		49	21	142 (14.1)		195	22
Upper respiratory tract infection	107 (14.2)		156	23	32 (12.7)		49	21	139 (13.8)		205	23
Influenza	42 (5.6)		45	7	15 (6.0)		18	8	57 (5.7)		63	7
Sinusitis	37 (4.9)		47	7	12 (4.8)		13	6	49 (4.9)		60	7
Bronchitis	30 (4.0)		36	5	12 (4.8)		17	7	42 (4.2)		53	6
Gastroenteritis	26 (3.5)		28	4	9 (3.6)		9	4	35 (3.5)		37	4
Urinary tract infection	23 (3.1)		31	5	9 (3.6)		10	4	32 (3.2)		41	5
Viral infection	18 (2.4)		24	4	10 (4.0)		10	4	28 (2.8)		34	4
Gastroenteritis viral	21 (2.8)		21	3	4 (1.6)		4	2	25 (2.5)		25	3
Pharyngitis	9 (1.2)		9	1	6 (2.4)		6	3	15 (1.5)		15	2
Rhinitis	8 (1.1)		12	2	6 (2.4)		9	4	14 (1.4)		21	2
Respiratory tract infection	9 (1.2)		9	1	3 (1.2)		3	1	12 (1.2)		12	1
Pneumonia	8 (1.1)		8	1	2 (0.8)		2	1	10 (1.0)		10	1
Tooth abscess	9 (1.2)		9	1	1 (0.4)		1	0	10 (1.0)		10	1
Ear infection	5 (0.7)		5	1	4 (1.6)		4	2	9 (0.9)		9	1
Cellulitis	7 (0.9)		8	1	1 (0.4)		1	0	8 (0.8)		9	1

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Conjunctivitis	7	(0.9)	7	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	8	1
Cystitis	6	(0.8)	6	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	7	1
Lower respiratory tract infection	4	(0.5)	4	1	3	(1.2)	3	1	7	(0.7)	7	1
Tooth infection	4	(0.5)	4	1	3	(1.2)	3	1	7	(0.7)	7	1
Fungal infection	4	(0.5)	4	1	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	1
Herpes zoster	6	(0.8)	6	1	0				6	(0.6)	6	1
Furuncle	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	1
Localised infection	2	(0.3)	2	0	3	(1.2)	3	1	5	(0.5)	5	1
Laryngitis	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Oral herpes	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Otitis media	1	(0.1)	1	0	3	(1.2)	3	1	4	(0.4)	4	0
Folliculitis	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Acute sinusitis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Nail infection	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Skin infection	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Subcutaneous abscess	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Tinea pedis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Tracheitis	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Tracheobronchitis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Wound infection	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Abscess limb	1	(0.1)	2	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	3	0
Infusion site infection	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Otitis externa	0				2	(0.8)	3	1	2	(0.2)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Bronchitis viral	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Candida infection	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Eye infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Gastrointestinal viral infection	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Kidney infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Oral candidiasis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Perirectal abscess	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Pharyngitis streptococcal	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Pyelonephritis acute	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Tonsillitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Vaginal infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Vulvovaginal candidiasis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Vulvovaginal mycotic infection	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Diverticulitis	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Fungal skin infection	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0
Abscess jaw	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acarodermatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atypical pneumonia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchopulmonary aspergillosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carbuncle	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Citrobacter infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatophytosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Endocarditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Enterobiasis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastritis viral	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gingival abscess	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gingivitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Helicobacter infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hordeolum	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incision site abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incision site infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected dermal cyst	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Labyrinthitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lymph gland infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mastitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Mastoiditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Onychomycosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteomyelitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Parotitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pericoronitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pneumonia bacterial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia klebsiella	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pneumonia staphylococcal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis chronic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Salmonella sepsis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin bacterial infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin candida	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Streptococcal bacteraemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tinea infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Varicella	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Wound infection staphylococcal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	198	(26.3)	309	46	71	(28.3)	116	51	269	(26.8)	425	47
Back pain	41	(5.4)	47	7	18	(7.2)	20	9	59	(5.9)	67	7
Arthralgia	32	(4.2)	38	6	20	(8.0)	29	13	52	(5.2)	67	7
Pain in extremity	38	(5.0)	43	6	14	(5.6)	14	6	52	(5.2)	57	6
Musculoskeletal pain	13	(1.7)	16	2	6	(2.4)	6	3	19	(1.9)	22	2
Muscle spasms	14	(1.9)	19	3	4	(1.6)	4	2	18	(1.8)	23	3
Osteoarthritis	13	(1.7)	14	2	5	(2.0)	7	3	18	(1.8)	21	2
Musculoskeletal chest pain	12	(1.6)	12	2	2	(0.8)	2	1	14	(1.4)	14	2
Neck pain	12	(1.6)	12	2	2	(0.8)	2	1	14	(1.4)	14	2
Myalgia	12	(1.6)	14	2	1	(0.4)	1	0	13	(1.3)	15	2
Tendonitis	5	(0.7)	5	1	4	(1.6)	5	2	9	(0.9)	10	1
Trigger finger	5	(0.7)	6	1	4	(1.6)	4	2	9	(0.9)	10	1

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Joint swelling	5	(0.7)	5	1	3	(1.2)	3	1	8	(0.8)	8	1
Bursitis	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	7	1
Arthritis	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Joint stiffness	5	(0.7)	5	1	0				5	(0.5)	5	1
Musculoskeletal stiffness	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Exostosis	3	(0.4)	4	1	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	5	1
Fibromyalgia	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Plantar fasciitis	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Flank pain	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Limb discomfort	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Muscle tightness	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Musculoskeletal discomfort	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Rheumatoid arthritis	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Rotator cuff syndrome	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Spinal osteoarthritis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Coccydynia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Dupuytren's contracture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Foot deformity	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Muscle contracture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Muscular weakness	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Osteochondrosis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Pain in jaw	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Periarthritis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Synovial cyst	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Axillary mass	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Bone pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cervical spinal stenosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Costochondritis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Crystal arthropathy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Diabetic arthropathy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Growing pains	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Intervertebral disc degeneration	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Ligament disorder	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Loose body in joint	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Metatarsalgia	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Mobility decreased	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Muscle fatigue	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Muscle twitching	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Neuropathic arthropathy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Osteonecrosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Osteopenia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Osteoporosis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Plica syndrome	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Sacroiliitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Spinal pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Tendon discomfort	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Tendon pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gastrointestinal disorders	168	(22.3)	306	46	66	(26.3)	111	49	234	(23.3)	417	46
Diarrhoea	46	(6.1)	54	8	20	(8.0)	22	10	66	(6.6)	76	8
Nausea	29	(3.9)	35	5	12	(4.8)	13	6	41	(4.1)	48	5
Vomiting	23	(3.1)	29	4	9	(3.6)	14	6	32	(3.2)	43	5
Abdominal pain upper	16	(2.1)	22	3	7	(2.8)	7	3	23	(2.3)	29	3
Toothache	13	(1.7)	16	2	7	(2.8)	8	3	20	(2.0)	24	3
Abdominal discomfort	16	(2.1)	18	3	4	(1.6)	4	2	20	(2.0)	22	2
Dyspepsia	13	(1.7)	15	2	4	(1.6)	7	3	17	(1.7)	22	2
Constipation	12	(1.6)	13	2	4	(1.6)	4	2	16	(1.6)	17	2
Abdominal pain	11	(1.5)	11	2	4	(1.6)	4	2	15	(1.5)	15	2
Gastrooesophageal reflux disease	6	(0.8)	6	1	7	(2.8)	7	3	13	(1.3)	13	1
Food poisoning	7	(0.9)	7	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	8	1
Dental caries	6	(0.8)	7	1	1	(0.4)	2	1	7	(0.7)	9	1
Gastritis	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	7	1
Abdominal distension	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	1
Large intestine polyp	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Haemorrhoids	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Dry mouth	3	(0.4)	4	1	0		0	0	3	(0.3)	4	0
Abdominal pain lower	3	(0.4)	3	0	0		0	0	3	(0.3)	3	0
Hiatus hernia	3	(0.4)	3	0	0		0	0	3	(0.3)	3	0
Rectal haemorrhage	3	(0.4)	3	0	0		0	0	3	(0.3)	3	0
Impaired gastric emptying	2	(0.3)	3	0	0		0	0	2	(0.2)	3	0
Erosive oesophagitis	2	(0.3)	2	0	0		0	0	2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Flatulence	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Gastroduodenitis	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Haematochezia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hypoaesthesia oral	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Mouth ulceration	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Umbilical hernia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Salivary gland mass	1	(0.1)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Abdominal tenderness	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Abdominal hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anal inflammation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Chronic gastritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diarrhoea haemorrhagic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diverticulum	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diverticulum intestinal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Duodenal ulcer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Duodenitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Enteritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Epigastric discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eructation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastric disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastric ulcer	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gingival pain	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Haematemesis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Ileus	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Ileus paralytic	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Oesophageal rupture	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Oesophageal stenosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Oesophagitis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Oral disorder	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Oral pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Pancreatic pseudocyst	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Pancreatitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Paraesthesia oral	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Proctalgia	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Rectal polyp	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Retching	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Stomatitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Tongue disorder	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Tongue geographic	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Injury, poisoning and procedural complications	171 (22.7)		215	32	40 (15.9)		50	22	211 (21.0)		265	29
Wrong drug administered	56 (7.4)		61	9	8 (3.2)		8	3	64 (6.4)		69	8
Incorrect dose administered	17 (2.3)		18	3	4 (1.6)		4	2	21 (2.1)		22	2
Muscle strain	14 (1.9)		14	2	7 (2.8)		7	3	21 (2.1)		21	2

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Contusion	10	(1.3)	11	2	4	(1.6)	4	2	14	(1.4)	15	2
Laceration	9	(1.2)	9	1	2	(0.8)	2	1	11	(1.1)	11	1
Ligament sprain	8	(1.1)	8	1	2	(0.8)	2	1	10	(1.0)	10	1
Fall	8	(1.1)	8	1	1	(0.4)	1	0	9	(0.9)	9	1
Foot fracture	5	(0.7)	5	1	4	(1.6)	4	2	9	(0.9)	9	1
Meniscus injury	4	(0.5)	4	1	4	(1.6)	4	2	8	(0.8)	8	1
Procedural pain	5	(0.7)	7	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	8	1
Joint injury	5	(0.7)	5	1	0				5	(0.5)	5	1
Epicondylitis	3	(0.4)	4	1	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	5	1
Accidental overdose	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Ankle fracture	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Arthropod bite	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Limb injury	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Rib fracture	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Road traffic accident	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Humerus fracture	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Ligament rupture	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Tooth fracture	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Animal bite	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Back injury	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Joint dislocation	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Ligament injury	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Muscle rupture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Soft tissue injury	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Wrist fracture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Chest injury	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Contrast media reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Corneal abrasion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Craniocerebral injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dislocation of vertebra	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Drug dose omission	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Extra dose administered	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Heat exhaustion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hip fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Joint capsule rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lip injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nail avulsion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post procedural hypothyroidism	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post-traumatic neck syndrome	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post-traumatic pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Procedural dizziness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Procedural headache	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Radius fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin abrasion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal column injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Superficial injury of eye	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tendon rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wrong technique in product usage process	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	151	(20.1)	268	40	55	(21.9)	81	35	206	(20.5)	349	39
Headache	65	(8.6)	129	19	18	(7.2)	27	12	83	(8.3)	156	17
Paraesthesia	14	(1.9)	14	2	5	(2.0)	7	3	19	(1.9)	21	2
Dizziness	15	(2.0)	16	2	4	(1.6)	4	2	19	(1.9)	20	2
Hypoesthesia	11	(1.5)	13	2	6	(2.4)	7	3	17	(1.7)	20	2
Carpal tunnel syndrome	9	(1.2)	9	1	4	(1.6)	4	2	13	(1.3)	13	1
Migraine	3	(0.4)	5	1	6	(2.4)	7	3	9	(0.9)	12	1
Sciatica	9	(1.2)	10	1	0				9	(0.9)	10	1
Neuropathy peripheral	8	(1.1)	8	1	1	(0.4)	1	0	9	(0.9)	9	1
Hypoglycaemic unconsciousness	6	(0.8)	9	1	2	(0.8)	2	1	8	(0.8)	11	1
Balance disorder	5	(0.7)	7	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	8	1
Diabetic neuropathy	3	(0.4)	3	0	3	(1.2)	3	1	6	(0.6)	6	1
Sinus headache	2	(0.3)	3	0	2	(0.8)	3	1	4	(0.4)	6	1
Tremor	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Cervicobrachial syndrome	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Lethargy	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Memory impairment	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Cervical radiculopathy	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Dysgeusia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ischaemic stroke	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Nerve compression	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Syncope	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Tension headache	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Acoustic neuritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Amnesia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Autonomic nervous system imbalance	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Burning sensation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Carotid arteriosclerosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Carotid artery disease	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carotid artery occlusion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carotid artery stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebral calcification	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebral haematoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebrovascular accident	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebrovascular insufficiency	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dysaesthesia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Facial nerve disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Facial neuralgia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Facial paralysis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Haemorrhage intracranial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Head discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hemiparesis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypoglycaemic seizure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Meralgia paraesthetica	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Myasthenia gravis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Neuralgia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Post herpetic neuralgia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Radicular pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Radiculopathy	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Restless legs syndrome	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sensory loss	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal cord compression	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Transient ischaemic attack	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vlith nerve paralysis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vertebrobasilar insufficiency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	144	(19.1)	196	29	43	(17.1)	74	32	187	(18.6)	270	30
Cough	44	(5.8)	46	7	16	(6.4)	21	9	60	(6.0)	67	7
Oropharyngeal pain	29	(3.9)	34	5	9	(3.6)	10	4	38	(3.8)	44	5
Dyspnoea	15	(2.0)	18	3	3	(1.2)	3	1	18	(1.8)	21	2
Chronic obstructive pulmonary disease	6	(0.8)	6	1	3	(1.2)	5	2	9	(0.9)	11	1
Respiratory tract congestion	5	(0.7)	5	1	4	(1.6)	5	2	9	(0.9)	10	1
Asthma	7	(0.9)	7	1	2	(0.8)	2	1	9	(0.9)	9	1
Nasal congestion	7	(0.9)	8	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	9	1

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Epistaxis	7	(0.9)	9	1	0				7	(0.7)	9	1
Upper respiratory tract congestion	2	(0.3)	2	0	5	(2.0)	6	3	7	(0.7)	8	1
Productive cough	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	7	1
Sinus congestion	6	(0.8)	6	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	7	1
Sleep apnoea syndrome	4	(0.5)	4	1	3	(1.2)	3	1	7	(0.7)	7	1
Respiratory disorder	5	(0.7)	9	1	1	(0.4)	2	1	6	(0.6)	11	1
Dyspnoea exertional	4	(0.5)	4	1	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	1
Rhinitis allergic	2	(0.3)	2	0	4	(1.6)	4	2	6	(0.6)	6	1
Rhinorrhoea	6	(0.8)	6	1	0				6	(0.6)	6	1
Pulmonary congestion	4	(0.5)	5	1	0				4	(0.4)	5	1
Paranasal sinus hypersecretion	1	(0.1)	2	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	4	0
Bronchitis chronic	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Throat irritation	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Wheezing	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Acute pulmonary oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acute respiratory failure	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Allergic cough	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Allergic sinusitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Asthmatic crisis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchospasm	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Choking sensation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Emphysema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoxia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Lung disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal septum deviation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Paranasal sinus discomfort	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pneumothorax spontaneous	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary granuloma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary mass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus polyp	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sneezing	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	131	(17.4)	200	30	46	(18.3)	62	27	177	(17.6)	262	29
Oedema peripheral	34	(4.5)	41	6	9	(3.6)	9	4	43	(4.3)	50	6
Fatigue	18	(2.4)	23	3	9	(3.6)	9	4	27	(2.7)	32	4
Pyrexia	16	(2.1)	19	3	4	(1.6)	4	2	20	(2.0)	23	3
Oedema	13	(1.7)	13	2	7	(2.8)	7	3	20	(2.0)	20	2
Peripheral swelling	12	(1.6)	13	2	5	(2.0)	7	3	17	(1.7)	20	2
Injection site bruising	11	(1.5)	11	2	4	(1.6)	4	2	15	(1.5)	15	2
Pain	8	(1.1)	8	1	6	(2.4)	6	3	14	(1.4)	14	2
Chest pain	7	(0.9)	7	1	2	(0.8)	3	1	9	(0.9)	10	1
Chest discomfort	7	(0.9)	7	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	8	1
Influenza like illness	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	4	2	7	(0.7)	9	1
Asthenia	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Injection site haemorrhage	4	(0.5)	11	2	0				4	(0.4)	11	1
Injection site reaction	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chills	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Injection site pain	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Non-cardiac chest pain	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Cyst	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Discomfort	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Feeling cold	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Inflammation	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Injection site nodule	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Therapeutic response unexpected	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Application site pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Complication associated with device	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Facial pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fat tissue increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Feeling hot	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gait disturbance	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hunger	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypothermia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infusion site inflammation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site atrophy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site mass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site swelling	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ischaemic ulcer	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Malaise	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Mass	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Nodule	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Ulcer haemorrhage	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Vaccination site reaction	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Vascular stent restenosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Metabolism and nutrition disorders	79 (10.5)		86	13	23 (9.2)		26	11	102 (10.2)		112	12
Hypoglycaemia	27 (3.6)		30	4	10 (4.0)		10	4	37 (3.7)		40	4
Hyperlipidaemia	11 (1.5)		11	2	1 (0.4)		1	0	12 (1.2)		12	1
Hypercholesterolaemia	5 (0.7)		5	1	4 (1.6)		4	2	9 (0.9)		9	1
Vitamin D deficiency	4 (0.5)		4	1	2 (0.8)		2	1	6 (0.6)		6	1
Gout	4 (0.5)		5	1	1 (0.4)		1	0	5 (0.5)		6	1
Decreased appetite	3 (0.4)		3	0	2 (0.8)		2	1	5 (0.5)		5	1
Dyslipidaemia	3 (0.4)		3	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		4	0
Fluid retention	3 (0.4)		3	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		4	0
Hyperkalaemia	4 (0.5)		4	1	0				4 (0.4)		4	0
Hypokalaemia	3 (0.4)		3	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		4	0
Obesity	3 (0.4)		3	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		4	0
Hyperglycaemia	3 (0.4)		3	0	0				3 (0.3)		3	0
Hypertriglyceridaemia	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Diabetes mellitus inadequate control	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hyperuricaemia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypoglycaemia unawareness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypomagnesaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Increased appetite	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lactose intolerance	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Overweight	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B complex deficiency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B12 deficiency	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Investigations	71	(9.4)	90	13	26	(10.4)	28	12	97	(9.7)	118	13
Weight increased	29	(3.9)	29	4	6	(2.4)	6	3	35	(3.5)	35	4
C-reactive protein increased	15	(2.0)	15	2	3	(1.2)	3	1	18	(1.8)	18	2
Blood pressure increased	5	(0.7)	6	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	7	1
Haemoglobin decreased	4	(0.5)	4	1	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	1
Brain natriuretic peptide increased	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	2	1	4	(0.4)	5	1
Blood cholesterol increased	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Blood testosterone decreased	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Haematocrit decreased	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Liver function test increased	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Blood creatine phosphokinase increased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Blood creatinine increased	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Blood iron decreased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Blood triglycerides increased	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cardiac murmur	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Electrocardiogram abnormal	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Amylase increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Aortic bruit	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood mercury abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood triglycerides abnormal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Blood urine present	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Body temperature increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Carotid bruit	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Catheterisation cardiac	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram T wave abnormal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram repolarisation abnormality	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eosinophil count increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Haematology test abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Heart rate irregular	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatitis A antibody positive	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipase increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Liver function test abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oxygen saturation decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Red blood cell count decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Red blood cells urine positive	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin D decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Weight decreased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	76	(10.1)	101	15	20	(8.0)	25	11	96	(9.6)	126	14
Rash	7	(0.9)	7	1	2	(0.8)	2	1	9	(0.9)	9	1
Hyperkeratosis	7	(0.9)	8	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	9	1
Skin ulcer	6	(0.8)	6	1	2	(0.8)	3	1	8	(0.8)	9	1
Pruritus	6	(0.8)	8	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	9	1
Hyperhidrosis	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	2	1	6	(0.6)	7	1
Lipohypertrophy	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Blister	3	(0.4)	4	1	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	5	1
Dermatitis contact	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Dry skin	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Swelling face	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Alopecia	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Dermatitis	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Ingrowing nail	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Skin irritation	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Skin lesion	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Urticaria	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Cold sweat	2	(0.3)	4	1	0				2	(0.2)	4	0
Ecchymosis	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Decubitus ulcer	0				2 (0.8)		2	1	2 (0.2)		2	0
Diabetic foot	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Eczema	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Erythema	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Neurodermatitis	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Psoriasis	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Rash pruritic	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Acne	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Chloasma	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Dandruff	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Dermal cyst	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Dermatitis allergic	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Dermatitis papillaris capillitii	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Drug eruption	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Eczema nummular	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hair growth abnormal	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Lipodystrophy acquired	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Mechanical urticaria	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Miliaria	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Nail discolouration	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Precancerous skin lesion	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Pruritus generalised	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Rash erythematous	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Rash macular	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sebaceous hyperplasia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin burning sensation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Stasis dermatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	72	(9.6)	85	13	23	(9.2)	29	13	95	(9.5)	114	13
Diabetic retinopathy	17	(2.3)	17	3	5	(2.0)	5	2	22	(2.2)	22	2
Cataract	15	(2.0)	15	2	5	(2.0)	5	2	20	(2.0)	20	2
Vision blurred	8	(1.1)	8	1	1	(0.4)	1	0	9	(0.9)	9	1
Glaucoma	6	(0.8)	6	1	2	(0.8)	2	1	8	(0.8)	8	1
Dry eye	2	(0.3)	2	0	3	(1.2)	3	1	5	(0.5)	5	1
Retinal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	4	(1.6)	4	2	5	(0.5)	5	1
Macular oedema	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Retinopathy	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Visual impairment	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Eye pain	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Eye haemorrhage	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	2	1	2	(0.2)	3	0
Corneal disorder	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Maculopathy	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Retinopathy hypertensive	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Visual acuity reduced	1	(0.1)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Blepharospasm	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cataract diabetic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Conjunctivitis allergic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dacryostenosis acquired	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diplopia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye swelling	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eyelid disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lacrimation increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lagophthalmos	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Macular fibrosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Refraction disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal aneurysm	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal detachment	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinopathy proliferative	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Scleral haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitreous degeneration	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitreous floaters	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	69	(9.2)	76	11	22	(8.8)	25	11	91	(9.1)	101	11
Hypertension	41	(5.4)	45	7	13	(5.2)	13	6	54	(5.4)	58	6
Hypotension	4	(0.5)	4	1	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	1
Haematoma	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Peripheral vascular disorder	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Hot flush	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Intermittent claudication	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Peripheral venous disease	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Peripheral arterial occlusive disease	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	2	1	2	(0.2)	3	0
Angiosclerosis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Arteriosclerosis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Lymphoedema	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Post thrombotic syndrome	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Aortic dilatation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Aortic stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertensive angiopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Orthostatic hypotension	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Phlebitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Phlebitis superficial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Poor peripheral circulation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Varicose ulceration	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Varicose vein	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	54	(7.2)	67	10	19	(7.6)	30	13	73	(7.3)	97	11
Coronary artery disease	9	(1.2)	9	1	3	(1.2)	3	1	12	(1.2)	12	1
Palpitations	6	(0.8)	6	1	2	(0.8)	2	1	8	(0.8)	8	1
Cardiac failure congestive	4	(0.5)	4	1	3	(1.2)	3	1	7	(0.7)	7	1
Atrial fibrillation	4	(0.5)	4	1	2	(0.8)	3	1	6	(0.6)	7	1
Angina pectoris	3	(0.4)	4	1	2	(0.8)	3	1	5	(0.5)	7	1

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Angina unstable	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Myocardial ischaemia	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Acute myocardial infarction	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Supraventricular tachycardia	3	(0.4)	4	1	0				3	(0.3)	4	0
Cardiac failure	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Diastolic dysfunction	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Myocardial infarction	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Aortic valve incompetence	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Atrioventricular block first degree	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Cardiac flutter	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Coronary artery stenosis	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Ischaemic cardiomyopathy	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Sinus bradycardia	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Tachycardia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Ventricular extrasystoles	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Acute coronary syndrome	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0
Arteriosclerosis coronary artery	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Bradycardia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac arrest	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac valve disease	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardio-respiratory arrest	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coronary artery occlusion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Coronary artery thrombosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertensive heart disease	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Left ventricular dysfunction	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pericardial effusion	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ventricular hypokinesia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	44	(5.8)	61	9	13	(5.2)	17	7	57	(5.7)	78	9
Depression	12	(1.6)	12	2	2	(0.8)	2	1	14	(1.4)	14	2
Anxiety	11	(1.5)	13	2	2	(0.8)	2	1	13	(1.3)	15	2
Insomnia	10	(1.3)	10	1	3	(1.2)	3	1	13	(1.3)	13	1
Stress	7	(0.9)	10	1	4	(1.6)	5	2	11	(1.1)	15	2
Depressive symptom	1	(0.1)	3	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	4	0
Adjustment disorder with depressed mood	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Agitation	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Confusional state	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Enuresis	1	(0.1)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Alcohol abuse	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anxiety disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Depression suicidal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eating disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Grief reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Irritability	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Panic attack	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Sleep disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	34	(4.5)	41	6	15	(6.0)	16	7	49	(4.9)	57	6
Nephrolithiasis	10	(1.3)	11	2	4	(1.6)	4	2	14	(1.4)	15	2
Haematuria	4	(0.5)	5	1	3	(1.2)	3	1	7	(0.7)	8	1
Pollakiuria	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Proteinuria	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Dysuria	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Urine flow decreased	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Diabetic nephropathy	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Hydronephrosis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Renal failure	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Urinary incontinence	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Acute kidney injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acute prerenal failure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chromaturia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ketonuria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Microalbuminuria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Micturition urgency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nephrosclerosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Polyuria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal cyst	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Strangury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ureterolithiasis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Urethral stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	21	(2.8)	26	4	5	(2.0)	7	3	26	(2.6)	33	4
Prostatitis	4	(0.5)	5	1	0				4	(0.4)	5	1
Erectile dysfunction	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Vulvovaginal pruritus	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Menorrhagia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Metrorrhagia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Prostatomegaly	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Uterine polyp	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Atrophic vulvovaginitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Balanoposthitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cyst	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervical polyp	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysmenorrhoea	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Endometrial thickening	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Menopausal symptoms	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pelvic pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vaginal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vulvovaginal pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ear and labyrinth disorders	18	(2.4)	19	3	8	(3.2)	8	3	26	(2.6)	27	3
Vertigo	8	(1.1)	8	1	2	(0.8)	2	1	10	(1.0)	10	1
Ear pain	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	1
Hypoacusis	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Tinnitus	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Vertigo positional	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Cerumen impaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Deafness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Deafness bilateral	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	17	(2.3)	17	3	6	(2.4)	6	3	23	(2.3)	23	3
Acrochordon	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Lipoma	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Skin papilloma	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Bone cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carcinoid tumour of the stomach	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon adenoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer stage III	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Enchondromatosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Invasive ductal breast carcinoma	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Melanocytic naevus	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Metastatic neoplasm	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Penile cancer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Polycythaemia vera	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Seborrhoeic keratosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Uterine cancer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Uterine leiomyoma	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Blood and lymphatic system disorders	16 (2.1)		16	2	3 (1.2)		3	1	19 (1.9)		19	2
Anaemia	10 (1.3)		10	1	2 (0.8)		2	1	12 (1.2)		12	1
Eosinophilia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hypochromasia	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Increased tendency to bruise	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Iron deficiency anaemia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Leukocytosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Lymphadenitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Lymphadenopathy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Immune system disorders	11 (1.5)		11	2	5 (2.0)		5	2	16 (1.6)		16	2
Seasonal allergy	4 (0.5)		4	1	3 (1.2)		3	1	7 (0.7)		7	1
Hypersensitivity	5 (0.7)		5	1	1 (0.4)		1	0	6 (0.6)		6	1

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Drug hypersensitivity	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Multiple allergies	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	9	(1.2)	11	2	6	(2.4)	6	3	15	(1.5)	17	2
Cholelithiasis	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Hepatic steatosis	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Biliary colic	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Cholecystitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Chronic hepatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gallbladder pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gallbladder polyp	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	9	(1.2)	12	2	1	(0.4)	1	0	10	(1.0)	13	1
Tooth extraction	3	(0.4)	4	1	0				3	(0.3)	4	0
Cataract operation	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Coronary angioplasty	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Cyst removal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dental implantation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Finger amputation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Finger repair operation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mole excision	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocrine disorders	6	(0.8)	6	1	2	(0.8)	2	1	8	(0.8)	8	1
Hypogonadism	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypothyroidism	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Thyroid mass	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Goitre	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperthyroidism	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Congenital, familial and genetic disorders	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Corneal dystrophy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hamartoma	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hereditary motor and sensory neuropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular malformation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Product issues	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Device extrusion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Social circumstances	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dental prosthesis user	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-J.1.2: Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	948.09				322.47				1270.56			
Events	630 (83.7)		3895	411	208 (82.9)		1300	403	838 (83.5)		5195	409
Infections and infestations	424 (56.3)		1021	108	139 (55.4)		346	107	563 (56.1)		1367	108
Upper respiratory tract infection	123 (16.3)		212	22	42 (16.7)		70	22	165 (16.4)		282	22
Nasopharyngitis	124 (16.5)		212	22	37 (14.7)		61	19	161 (16.0)		273	21
Influenza	58 (7.7)		68	7	20 (8.0)		23	7	78 (7.8)		91	7
Bronchitis	50 (6.6)		66	7	13 (5.2)		19	6	63 (6.3)		85	7
Sinusitis	45 (6.0)		64	7	18 (7.2)		21	7	63 (6.3)		85	7
Gastroenteritis	32 (4.2)		37	4	12 (4.8)		12	4	44 (4.4)		49	4
Urinary tract infection	31 (4.1)		44	5	11 (4.4)		13	4	42 (4.2)		57	4
Viral infection	22 (2.9)		33	3	11 (4.4)		13	4	33 (3.3)		46	4
Gastroenteritis viral	27 (3.6)		28	3	5 (2.0)		7	2	32 (3.2)		35	3
Pharyngitis	11 (1.5)		11	1	10 (4.0)		11	3	21 (2.1)		22	2
Pneumonia	15 (2.0)		15	2	4 (1.6)		4	1	19 (1.9)		19	1
Rhinitis	12 (1.6)		18	2	6 (2.4)		9	3	18 (1.8)		27	2
Respiratory tract infection	13 (1.7)		14	1	5 (2.0)		5	2	18 (1.8)		19	1
Tooth infection	9 (1.2)		9	1	4 (1.6)		4	1	13 (1.3)		13	1
Ear infection	6 (0.8)		7	1	6 (2.4)		6	2	12 (1.2)		13	1
Tooth abscess	10 (1.3)		11	1	2 (0.8)		2	1	12 (1.2)		13	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cellulitis	8	(1.1)	10	1	2	(0.8)	2	1	10	(1.0)	12	1
Cystitis	7	(0.9)	7	1	3	(1.2)	3	1	10	(1.0)	10	1
Herpes zoster	9	(1.2)	9	1	1	(0.4)	1	0	10	(1.0)	10	1
Conjunctivitis	8	(1.1)	9	1	1	(0.4)	1	0	9	(0.9)	10	1
Lower respiratory tract infection	4	(0.5)	4	0	4	(1.6)	4	1	8	(0.8)	8	1
Fungal infection	4	(0.5)	4	0	3	(1.2)	3	1	7	(0.7)	7	1
Oral herpes	4	(0.5)	5	1	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	7	1
Furuncle	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	0
Laryngitis	2	(0.3)	2	0	3	(1.2)	3	1	5	(0.5)	5	0
Localised infection	2	(0.3)	2	0	3	(1.2)	3	1	5	(0.5)	5	0
Folliculitis	3	(0.4)	4	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	5	0
Subcutaneous abscess	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	2	1	4	(0.4)	5	0
Otitis media	1	(0.1)	1	0	3	(1.2)	3	1	4	(0.4)	4	0
Tracheobronchitis	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Vulvovaginal mycotic infection	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Wound infection	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Infection	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Pyelonephritis chronic	3	(0.4)	4	0	0				3	(0.3)	4	0
Tinea pedis	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Acute sinusitis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Candida infection	0				3	(1.2)	3	1	3	(0.3)	3	0
Gingivitis	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Nail infection	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Skin infection	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Tracheitis	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Abscess limb	1	(0.1)	2	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	3	0
Bronchitis viral	1	(0.1)	2	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	3	0
Eye infection	1	(0.1)	2	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	3	0
Fungal skin infection	0				2	(0.8)	3	1	2	(0.2)	3	0
Infusion site infection	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Otitis externa	0				2	(0.8)	3	1	2	(0.2)	3	0
Bronchitis bacterial	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Gastrointestinal viral infection	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Incision site infection	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Infected skin ulcer	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Kidney infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Mastoiditis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Onychomycosis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Oral candidiasis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Perirectal abscess	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Pharyngitis streptococcal	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Pyelonephritis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Pyelonephritis acute	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Tonsillitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Vaginal infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Vulvovaginal candidiasis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Diverticulitis	1	(0.1)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Enterobiasis	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0
Tinea infection	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Abscess jaw	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acarodermatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Atypical pneumonia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchopulmonary aspergillosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carbuncle	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cholecystitis infective	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Citrobacter infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatophytosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocarditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Erysipelas	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastritis viral	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Genital herpes	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gingival abscess	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Groin abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Helicobacter infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatitis B	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hordeolum	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Impetigo	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Implant site infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Incision site abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected dermal cyst	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Labyrinthitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lymph gland infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mastitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nasal abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteomyelitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Parotitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pericoronitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pneumonia bacterial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia klebsiella	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pneumonia staphylococcal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Postoperative wound infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory tract infection viral	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Salmonella sepsis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin bacterial infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin candida	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Staphylococcal infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Streptococcal bacteraemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tinea cruris	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Varicella	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vestibular neuronitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Viral diarrhoea	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Viral sinusitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound infection staphylococcal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	228	(30.3)	412	43	79	(31.5)	144	45	307	(30.6)	556	44
Back pain	56	(7.4)	66	7	21	(8.4)	25	8	77	(7.7)	91	7
Arthralgia	44	(5.8)	56	6	26	(10.4)	36	11	70	(7.0)	92	7
Pain in extremity	47	(6.2)	55	6	19	(7.6)	19	6	66	(6.6)	74	6
Muscle spasms	19	(2.5)	24	3	6	(2.4)	6	2	25	(2.5)	30	2
Musculoskeletal pain	16	(2.1)	21	2	7	(2.8)	7	2	23	(2.3)	28	2
Osteoarthritis	15	(2.0)	16	2	5	(2.0)	7	2	20	(2.0)	23	2
Musculoskeletal chest pain	17	(2.3)	18	2	2	(0.8)	2	1	19	(1.9)	20	2
Neck pain	14	(1.9)	14	1	2	(0.8)	2	1	16	(1.6)	16	1
Tendonitis	9	(1.2)	9	1	5	(2.0)	6	2	14	(1.4)	15	1
Myalgia	12	(1.6)	14	1	1	(0.4)	1	0	13	(1.3)	15	1
Trigger finger	6	(0.8)	7	1	4	(1.6)	4	1	10	(1.0)	11	1
Bursitis	7	(0.9)	7	1	3	(1.2)	3	1	10	(1.0)	10	1
Joint swelling	5	(0.7)	6	1	4	(1.6)	4	1	9	(0.9)	10	1
Arthritis	7	(0.9)	7	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	8	1
Exostosis	4	(0.5)	5	1	3	(1.2)	3	1	7	(0.7)	8	1
Plantar fasciitis	7	(0.9)	7	1	0				7	(0.7)	7	1
Rotator cuff syndrome	6	(0.8)	7	1	0				6	(0.6)	7	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Joint stiffness	5	(0.7)	5	1	0				5	(0.5)	5	0
Musculoskeletal stiffness	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Fibromyalgia	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Spinal osteoarthritis	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Synovial cyst	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Flank pain	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Foot deformity	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Limb discomfort	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Muscle tightness	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Musculoskeletal discomfort	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Osteoporosis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Periarthritis	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Rheumatoid arthritis	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Tendon pain	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Coccydynia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Dupuytren's contracture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Intervertebral disc degeneration	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Muscle contracture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Muscle twitching	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Muscular weakness	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Osteochondrosis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Pain in jaw	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Myopathy	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Arthropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Axillary mass	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Bone infarction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bone pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervical spinal stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Costochondritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Crystal arthropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic arthropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Enthesopathy	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Growing pains	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ligament disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Loose body in joint	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lumbar spinal stenosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Metatarsalgia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Mobility decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle fatigue	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neuropathic arthropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteonecrosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteopenia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Plica syndrome	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Sacroiliitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal column stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gastrointestinal disorders	201	(26.7)	398	42	74	(29.5)	145	45	275	(27.4)	543	43
Diarrhoea	59	(7.8)	73	8	26	(10.4)	31	10	85	(8.5)	104	8
Nausea	39	(5.2)	45	5	15	(6.0)	18	6	54	(5.4)	63	5
Vomiting	28	(3.7)	39	4	14	(5.6)	20	6	42	(4.2)	59	5
Abdominal pain upper	18	(2.4)	27	3	8	(3.2)	8	2	26	(2.6)	35	3
Abdominal discomfort	19	(2.5)	21	2	4	(1.6)	4	1	23	(2.3)	25	2
Toothache	15	(2.0)	20	2	7	(2.8)	8	2	22	(2.2)	28	2
Dyspepsia	17	(2.3)	21	2	4	(1.6)	8	2	21	(2.1)	29	2
Abdominal pain	16	(2.1)	16	2	5	(2.0)	6	2	21	(2.1)	22	2
Constipation	15	(2.0)	16	2	4	(1.6)	5	2	19	(1.9)	21	2
Gastrooesophageal reflux disease	8	(1.1)	8	1	10	(4.0)	10	3	18	(1.8)	18	1
Gastritis	8	(1.1)	8	1	2	(0.8)	2	1	10	(1.0)	10	1
Dental caries	8	(1.1)	9	1	1	(0.4)	2	1	9	(0.9)	11	1
Food poisoning	8	(1.1)	8	1	1	(0.4)	1	0	9	(0.9)	9	1
Abdominal distension	7	(0.9)	7	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	8	1
Large intestine polyp	6	(0.8)	7	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	8	1
Abdominal pain lower	4	(0.5)	4	0	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	0
Hiatus hernia	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Haemorrhoids	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	0
Flatulence	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Dry mouth	3	(0.4)	4	0	0		0		3	(0.3)	4	0
Rectal haemorrhage	3	(0.4)	3	0	0		0		3	(0.3)	3	0
Impaired gastric emptying	2	(0.3)	3	0	0		0		2	(0.2)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Diverticulum	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Duodenitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Erosive oesophagitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Gastric ulcer	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Gastroduodenitis	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Haematochezia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hypoaesthesia oral	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Mouth ulceration	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Tongue disorder	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Umbilical hernia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Salivary gland mass	1	(0.1)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Abdominal tenderness	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Abdominal hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anal inflammation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Barrett's oesophagus	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chronic gastritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis ulcerative	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dental necrosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diarrhoea haemorrhagic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diverticulum intestinal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Duodenal ulcer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Enteritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Epigastric discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Eructation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastric disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gingival pain	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gingival recession	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematemesis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ileus	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ileus paralytic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mouth haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal varices haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophagitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Oral disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatic pseudocyst	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pancreatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis acute	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Paraesthesia oral	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Proctalgia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Rectal polyp	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Retching	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Stomatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tongue geographic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	189	(25.1)	248	26	50	(19.9)	71	22	239	(23.8)	319	25
Wrong drug administered	60	(8.0)	68	7	9	(3.6)	9	3	69	(6.9)	77	6
Muscle strain	15	(2.0)	15	2	10	(4.0)	10	3	25	(2.5)	25	2
Incorrect dose administered	19	(2.5)	20	2	4	(1.6)	4	1	23	(2.3)	24	2
Fall	14	(1.9)	16	2	4	(1.6)	5	2	18	(1.8)	21	2
Contusion	12	(1.6)	13	1	4	(1.6)	4	1	16	(1.6)	17	1
Laceration	9	(1.2)	9	1	2	(0.8)	2	1	11	(1.1)	11	1
Ligament sprain	9	(1.2)	9	1	2	(0.8)	2	1	11	(1.1)	11	1
Foot fracture	6	(0.8)	6	1	4	(1.6)	4	1	10	(1.0)	10	1
Meniscus injury	5	(0.7)	5	1	5	(2.0)	5	2	10	(1.0)	10	1
Procedural pain	5	(0.7)	7	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	9	1
Joint injury	7	(0.9)	7	1	0				7	(0.7)	7	1
Road traffic accident	3	(0.4)	3	0	3	(1.2)	3	1	6	(0.6)	6	0
Tooth fracture	4	(0.5)	4	0	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	0
Ankle fracture	2	(0.3)	2	0	3	(1.2)	3	1	5	(0.5)	5	0
Limb injury	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Epicondylitis	3	(0.4)	4	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	5	0
Accidental overdose	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Arthropod bite	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Ligament rupture	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Rib fracture	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Humerus fracture	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Wrist fracture	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Animal bite	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Back injury	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Corneal abrasion	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Joint dislocation	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Ligament injury	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Lip injury	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Muscle rupture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Radius fracture	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Soft tissue injury	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Spinal column injury	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Chest injury	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Contrast media reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Craniocerebral injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dislocation of vertebra	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Drug dose omission	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ear injury	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Extra dose administered	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Fibula fracture	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Heat exhaustion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hip fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Joint capsule rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Lower limb fracture	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Nail avulsion	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Post procedural hypothyroidism	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Post-traumatic neck syndrome	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Post-traumatic pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Procedural dizziness	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Procedural headache	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Scar	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Skin abrasion	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Superficial injury of eye	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Tendon injury	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Tendon rupture	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Thermal burn	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Traumatic haematoma	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Wound	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Wrong technique in product usage process	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Nervous system disorders	174 (23.1)		332	35	58 (23.1)		102	32	232 (23.1)		434	34
Headache	71 (9.4)		152	16	20 (8.0)		32	10	91 (9.1)		184	14
Dizziness	21 (2.8)		23	2	4 (1.6)		4	1	25 (2.5)		27	2
Hypoaesthesia	12 (1.6)		14	1	8 (3.2)		9	3	20 (2.0)		23	2
Paraesthesia	15 (2.0)		15	2	5 (2.0)		8	2	20 (2.0)		23	2
Carpal tunnel syndrome	11 (1.5)		11	1	6 (2.4)		6	2	17 (1.7)		17	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Sciatica	12	(1.6)	14	1	1	(0.4)	1	0	13	(1.3)	15	1
Hypoglycaemic unconsciousness	8	(1.1)	13	1	3	(1.2)	4	1	11	(1.1)	17	1
Migraine	3	(0.4)	9	1	7	(2.8)	9	3	10	(1.0)	18	1
Neuropathy peripheral	8	(1.1)	8	1	1	(0.4)	1	0	9	(0.9)	9	1
Balance disorder	5	(0.7)	7	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	8	1
Diabetic neuropathy	3	(0.4)	3	0	3	(1.2)	3	1	6	(0.6)	6	0
Sinus headache	2	(0.3)	3	0	2	(0.8)	3	1	4	(0.4)	6	0
Cervicobrachial syndrome	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Transient ischaemic attack	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Tremor	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Cerebrovascular accident	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Lethargy	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Memory impairment	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Syncope	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Cervical radiculopathy	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Carotid arteriosclerosis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Carotid artery stenosis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Dysgeusia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Head discomfort	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Ischaemic stroke	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Nerve compression	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Neuralgia	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Tension headache	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Burning sensation	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Acoustic neuritis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Amnesia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Autonomic nervous system imbalance	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Brain stem haemorrhage	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Carotid artery disease	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Carotid artery occlusion	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cauda equina syndrome	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Cerebral calcification	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cerebral haematoma	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cerebral ischaemia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cerebrovascular insufficiency	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Dysaesthesia	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Facial nerve disorder	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Facial neuralgia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Facial paralysis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Haemorrhage intracranial	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hemiparesis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hypoglycaemic seizure	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Lumbar radiculopathy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Meralgia paraesthetica	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Myasthenia gravis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Narcolepsy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Partial seizures	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Peripheral sensory neuropathy	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Polyneuropathy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Post herpetic neuralgia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Presyncope	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Radicular pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Radiculopathy	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Restless legs syndrome	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Sensory disturbance	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Sensory loss	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Somnolence	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Spinal cord compression	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Vlith nerve paralysis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Vertebrobasilar insufficiency	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	173 (23.0)		264	28	51 (20.3)		100	31	224 (22.3)		364	29
Cough	61 (8.1)		71	7	21 (8.4)		29	9	82 (8.2)		100	8
Oropharyngeal pain	32 (4.2)		42	4	10 (4.0)		11	3	42 (4.2)		53	4
Dyspnoea	16 (2.1)		20	2	4 (1.6)		4	1	20 (2.0)		24	2
Nasal congestion	9 (1.2)		11	1	3 (1.2)		4	1	12 (1.2)		15	1
Asthma	9 (1.2)		11	1	3 (1.2)		3	1	12 (1.2)		14	1
Chronic obstructive pulmonary disease	8 (1.1)		8	1	4 (1.6)		6	2	12 (1.2)		14	1
Sinus congestion	8 (1.1)		8	1	4 (1.6)		6	2	12 (1.2)		14	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory tract congestion	6	(0.8)	7	1	4	(1.6)	5	2	10	(1.0)	12	1
Productive cough	6	(0.8)	7	1	4	(1.6)	4	1	10	(1.0)	11	1
Rhinitis allergic	5	(0.7)	5	1	5	(2.0)	5	2	10	(1.0)	10	1
Sleep apnoea syndrome	5	(0.7)	5	1	5	(2.0)	5	2	10	(1.0)	10	1
Upper respiratory tract congestion	4	(0.5)	4	0	5	(2.0)	7	2	9	(0.9)	11	1
Dyspnoea exertional	7	(0.9)	7	1	2	(0.8)	2	1	9	(0.9)	9	1
Epistaxis	8	(1.1)	10	1	0				8	(0.8)	10	1
Rhinorrhoea	7	(0.9)	7	1	0				7	(0.7)	7	1
Respiratory disorder	5	(0.7)	10	1	1	(0.4)	2	1	6	(0.6)	12	1
Pulmonary congestion	4	(0.5)	5	1	0				4	(0.4)	5	0
Paranasal sinus hypersecretion	1	(0.1)	2	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	4	0
Bronchitis chronic	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Sneezing	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Throat irritation	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Wheezing	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Acute pulmonary oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acute respiratory failure	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Allergic cough	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Allergic sinusitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Asthmatic crisis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchospasm	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Choking sensation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysphonia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Emphysema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoxia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lung disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal septum deviation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Paranasal sinus discomfort	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pleural effusion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumothorax spontaneous	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary granuloma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary mass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory distress	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory failure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus polyp	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Upper-airway cough syndrome	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	158	(21.0)	254	27	51	(20.3)	79	24	209	(20.8)	333	26
Oedema peripheral	43	(5.7)	52	5	13	(5.2)	13	4	56	(5.6)	65	5
Fatigue	20	(2.7)	26	3	10	(4.0)	11	3	30	(3.0)	37	3
Pyrexia	22	(2.9)	28	3	5	(2.0)	7	2	27	(2.7)	35	3
Oedema	14	(1.9)	14	1	7	(2.8)	7	2	21	(2.1)	21	2
Peripheral swelling	15	(2.0)	17	2	5	(2.0)	7	2	20	(2.0)	24	2
Pain	11	(1.5)	12	1	7	(2.8)	7	2	18	(1.8)	19	1
Injection site bruising	12	(1.6)	12	1	5	(2.0)	5	2	17	(1.7)	17	1
Chest pain	9	(1.2)	9	1	3	(1.2)	4	1	12	(1.2)	13	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chest discomfort	8	(1.1)	8	1	1	(0.4)	1	0	9	(0.9)	9	1
Influenza like illness	6	(0.8)	6	1	2	(0.8)	6	2	8	(0.8)	12	1
Chills	4	(0.5)	5	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	6	0
Asthenia	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Injection site reaction	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	0
Non-cardiac chest pain	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Injection site haemorrhage	4	(0.5)	11	1	0				4	(0.4)	11	1
Injection site pain	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Facial pain	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Injection site haematoma	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Cyst	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Discomfort	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Feeling cold	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hunger	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Inflammation	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Injection site mass	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Injection site nodule	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Therapeutic response unexpected	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Adhesion	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Adverse drug reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Application site pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Complication associated with device	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Death	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Fat tissue increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Feeling hot	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gait disturbance	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gravitational oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypothermia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Impaired healing	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infusion site inflammation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site atrophy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site erythema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site swelling	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ischaemic ulcer	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Malaise	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mass	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Microlithiasis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nodule	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ulcer haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vaccination site reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular stent restenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	101	(13.4)	134	14	34	(13.5)	43	13	135	(13.4)	177	14
Diabetic retinopathy	25	(3.3)	29	3	8	(3.2)	8	2	33	(3.3)	37	3
Cataract	20	(2.7)	20	2	6	(2.4)	6	2	26	(2.6)	26	2
Glaucoma	9	(1.2)	10	1	3	(1.2)	3	1	12	(1.2)	13	1
Vision blurred	9	(1.2)	9	1	2	(0.8)	2	1	11	(1.1)	11	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Macular oedema	7	(0.9)	7	1	2	(0.8)	2	1	9	(0.9)	9	1
Retinal haemorrhage	4	(0.5)	5	1	4	(1.6)	4	1	8	(0.8)	9	1
Dry eye	2	(0.3)	2	0	4	(1.6)	4	1	6	(0.6)	6	0
Retinopathy	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	0
Retinopathy hypertensive	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Visual impairment	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Eye pain	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Eye haemorrhage	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	3	1	2	(0.2)	4	0
Corneal disorder	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Diplopia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Eyelid disorder	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Maculopathy	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Ocular hyperaemia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Retinopathy proliferative	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Visual acuity reduced	1	(0.1)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Arteriosclerotic retinopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blepharitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blepharospasm	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Borderline glaucoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cataract diabetic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Conjunctivitis allergic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dacryostenosis acquired	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic retinal oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Eye inflammation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye swelling	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lacrimation increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lagophthalmos	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lenticular opacities	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Macular fibrosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metamorphopsia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular hypertension	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Phacolytic glaucoma	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Photophobia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Presbyopia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Refraction disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal aneurysm	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal detachment	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal ischaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal oedema	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Retinal pigment epitheliopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Scleral haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ulcerative keratitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitreous degeneration	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitreous floaters	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitreous haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Metabolism and nutrition disorders	98	(13.0)	110	12	30	(12.0)	36	11	128	(12.7)	146	11
Hypoglycaemia	31	(4.1)	36	4	14	(5.6)	15	5	45	(4.5)	51	4
Hyperlipidaemia	12	(1.6)	12	1	1	(0.4)	1	0	13	(1.3)	13	1
Vitamin D deficiency	8	(1.1)	8	1	2	(0.8)	2	1	10	(1.0)	10	1
Hypercholesterolaemia	5	(0.7)	5	1	4	(1.6)	4	1	9	(0.9)	9	1
Gout	6	(0.8)	7	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	8	1
Decreased appetite	4	(0.5)	4	0	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	0
Dyslipidaemia	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Hypokalaemia	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Obesity	4	(0.5)	4	0	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	0
Fluid retention	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Hyperglycaemia	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Hyperkalaemia	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Hyperuricaemia	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Hypertriglyceridaemia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Hypomagnesaemia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Dehydration	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fluid overload	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypernatraemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemia unawareness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypovolaemia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Increased appetite	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Iron deficiency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lactose intolerance	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Overweight	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B complex deficiency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B12 deficiency	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	91	(12.1)	130	14	29	(11.6)	38	12	120	(12.0)	168	13
Pruritus	8	(1.1)	10	1	2	(0.8)	2	1	10	(1.0)	12	1
Rash	8	(1.1)	8	1	2	(0.8)	2	1	10	(1.0)	10	1
Skin ulcer	7	(0.9)	7	1	2	(0.8)	4	1	9	(0.9)	11	1
Hyperkeratosis	7	(0.9)	8	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	9	1
Hyperhidrosis	6	(0.8)	7	1	1	(0.4)	2	1	7	(0.7)	9	1
Dry skin	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Urticaria	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Actinic keratosis	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	2	1	5	(0.5)	6	0
Dermatitis contact	2	(0.3)	2	0	3	(1.2)	3	1	5	(0.5)	5	0
Ingrowing nail	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Lipohypertrophy	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Skin lesion	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Blister	3	(0.4)	4	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	5	0
Dermatitis	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	2	1	4	(0.4)	5	0
Diabetic foot	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Eczema	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Rash pruritic	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Swelling face	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Alopecia	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Dermal cyst	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Dermatitis allergic	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Skin irritation	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Cold sweat	2	(0.3)	4	0	0				2	(0.2)	4	0
Ecchymosis	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Decubitus ulcer	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Eczema nummular	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Erythema	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Neurodermatitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Psoriasis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Stasis dermatitis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Acne	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chloasma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dandruff	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatitis papillaris capillitii	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Drug eruption	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hair growth abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipodystrophy acquired	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mechanical urticaria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Miliaria	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Nail discolouration	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Nail ridging	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Precancerous skin lesion	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Pruritus allergic	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Pruritus generalised	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Rash erythematous	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Rash macular	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Rosacea	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Sebaceous hyperplasia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Seborrhoeic dermatitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Skin burning sensation	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Skin fissures	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Skin oedema	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Vascular disorders	83 (11.0)		99	10	26 (10.4)		30	9	109 (10.9)		129	10
Hypertension	52 (6.9)		62	7	15 (6.0)		16	5	67 (6.7)		78	6
Hypotension	5 (0.7)		5	1	3 (1.2)		3	1	8 (0.8)		8	1
Haematoma	5 (0.7)		5	1	0				5 (0.5)		5	0
Peripheral vascular disorder	2 (0.3)		2	0	2 (0.8)		2	1	4 (0.4)		4	0
Hot flush	1 (0.1)		1	0	2 (0.8)		2	1	3 (0.3)		3	0
Intermittent claudication	2 (0.3)		2	0	1 (0.4)		1	0	3 (0.3)		3	0
Peripheral venous disease	2 (0.3)		2	0	1 (0.4)		1	0	3 (0.3)		3	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Peripheral arterial occlusive disease	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	2	1	2	(0.2)	3	0
Angiosclerosis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Arteriosclerosis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Lymphoedema	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Varicose ulceration	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Varicose vein	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Post thrombotic syndrome	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Aortic dilatation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Aortic stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood pressure inadequately controlled	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diastolic hypotension	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Flushing	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertensive angiopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Orthostatic hypotension	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Phlebitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Phlebitis superficial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Poor peripheral circulation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Investigations	77	(10.2)	101	11	29	(11.6)	35	11	106	(10.6)	136	11
Weight increased	29	(3.9)	29	3	6	(2.4)	6	2	35	(3.5)	35	3
C-reactive protein increased	16	(2.1)	16	2	4	(1.6)	4	1	20	(2.0)	20	2
Blood pressure increased	6	(0.8)	7	1	2	(0.8)	3	1	8	(0.8)	10	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Haemoglobin decreased	4	(0.5)	4	0	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	0
Brain natriuretic peptide increased	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	2	1	4	(0.4)	5	0
Blood cholesterol increased	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Blood creatinine increased	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Blood testosterone decreased	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Haematocrit decreased	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Liver function test increased	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Blood creatine phosphokinase increased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Blood iron decreased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Blood triglycerides increased	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Blood urine present	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Cardiac murmur	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Electrocardiogram abnormal	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Weight decreased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Alanine aminotransferase increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Amylase increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Aortic bruit	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Aspartate aminotransferase increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Blood bilirubin abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood glucose increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood mercury abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood triglycerides abnormal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Body temperature increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Carotid bruit	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Catheterisation cardiac	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram QRS complex prolonged	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram ST-T segment depression	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram T wave abnormal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram repolarisation abnormality	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eosinophil count increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastric pH decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Glycosylated haemoglobin increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematology test abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Heart rate increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Heart rate irregular	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatitis A antibody positive	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipase increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Liver function test abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oxygen saturation decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Red blood cell count decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Red blood cells urine positive	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin D decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	70	(9.3)	91	10	24	(9.6)	37	11	94	(9.4)	128	10
Coronary artery disease	12	(1.6)	13	1	5	(2.0)	5	2	17	(1.7)	18	1
Palpitations	9	(1.2)	10	1	2	(0.8)	2	1	11	(1.1)	12	1
Atrial fibrillation	7	(0.9)	8	1	3	(1.2)	4	1	10	(1.0)	12	1
Cardiac failure congestive	5	(0.7)	5	1	4	(1.6)	4	1	9	(0.9)	9	1
Angina pectoris	5	(0.7)	6	1	2	(0.8)	3	1	7	(0.7)	9	1
Myocardial ischaemia	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Acute myocardial infarction	5	(0.7)	5	1	0				5	(0.5)	5	0
Angina unstable	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Cardiac failure	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Myocardial infarction	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Supraventricular tachycardia	3	(0.4)	4	0	0				3	(0.3)	4	0
Diastolic dysfunction	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Ventricular extrasystoles	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Aortic valve incompetence	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Atrioventricular block first degree	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Cardiac flutter	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Coronary artery stenosis	0				2 (0.8)		2	1	2 (0.2)		2	0
Ischaemic cardiomyopathy	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Sinus bradycardia	0				2 (0.8)		2	1	2 (0.2)		2	0
Tachycardia	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Acute coronary syndrome	0				1 (0.4)		2	1	1 (0.1)		2	0
Arteriosclerosis coronary artery	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Atrioventricular block	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Bradycardia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cardiac arrest	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cardiac valve disease	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cardio-respiratory arrest	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cardiomyopathy	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Cardiovascular disorder	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Coronary artery occlusion	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Coronary artery thrombosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hypertensive cardiomyopathy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hypertensive heart disease	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Left ventricular dysfunction	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Pericardial effusion	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Pericarditis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Ventricular hypokinesia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Wolff-Parkinson-White syndrome	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Psychiatric disorders	53	(7.0)	76	8	14	(5.6)	19	6	67	(6.7)	95	7
Depression	16	(2.1)	16	2	2	(0.8)	2	1	18	(1.8)	18	1
Insomnia	15	(2.0)	15	2	3	(1.2)	3	1	18	(1.8)	18	1
Anxiety	14	(1.9)	16	2	3	(1.2)	3	1	17	(1.7)	19	1
Stress	8	(1.1)	11	1	4	(1.6)	6	2	12	(1.2)	17	1
Depressive symptom	1	(0.1)	3	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	4	0
Adjustment disorder with depressed mood	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Agitation	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Confusional state	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Grief reaction	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Enuresis	1	(0.1)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Alcohol abuse	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anxiety disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Depression suicidal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eating disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Irritability	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Libido decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Panic attack	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sleep disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	41	(5.4)	53	6	17	(6.8)	20	6	58	(5.8)	73	6
Nephrolithiasis	12	(1.6)	13	1	4	(1.6)	4	1	16	(1.6)	17	1
Haematuria	7	(0.9)	8	1	3	(1.2)	3	1	10	(1.0)	11	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Proteinuria	4	(0.5)	4	0	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	0
Pollakiuria	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Dysuria	1	(0.1)	1	0	3	(1.2)	3	1	4	(0.4)	4	0
Hydronephrosis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Microalbuminuria	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Urine flow decreased	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Diabetic nephropathy	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Renal cyst	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Renal failure	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Urinary incontinence	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Acute kidney injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acute prerenal failure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Albuminuria	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Chromaturia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Intercapillary glomerulosclerosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ketonuria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Micturition urgency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nephropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nephrosclerosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Polyuria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Strangury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ureterolithiasis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urethral stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ear and labyrinth disorders	25	(3.3)	29	3	11	(4.4)	11	3	36	(3.6)	40	3
Vertigo	11	(1.5)	11	1	3	(1.2)	3	1	14	(1.4)	14	1
Ear pain	5	(0.7)	5	1	3	(1.2)	3	1	8	(0.8)	8	1
Tinnitus	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Hypoacusis	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Vertigo positional	3	(0.4)	4	0	0				3	(0.3)	4	0
Cerumen impaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Deafness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Deafness bilateral	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Deafness neurosensory	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tympanic membrane disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	25	(3.3)	27	3	10	(4.0)	11	3	35	(3.5)	38	3
Lipoma	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Acrochordon	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	3	1	4	(0.4)	5	0
Seborrhoeic keratosis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Colon adenoma	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Skin papilloma	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
B-cell lymphoma stage I	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Benign lung neoplasm	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Bile duct cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bone cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Breast cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchial carcinoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carcinoid tumour of the stomach	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer stage III	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Enchondromatosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Invasive ductal breast carcinoma	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lymphoproliferative disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Melanocytic naevus	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metastases to central nervous system	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metastatic neoplasm	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Myeloid leukaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Penile cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Polycythaemia vera	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tongue carcinoma stage I	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Uterine cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Uterine leiomyoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	23	(3.1)	28	3	6	(2.4)	8	2	29	(2.9)	36	3
Erectile dysfunction	4	(0.5)	4	0	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	0
Prostatitis	4	(0.5)	5	1	0				4	(0.4)	5	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vulvovaginal pruritus	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Menorrhagia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Metrorrhagia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Prostatomegaly	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Uterine polyp	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Atrophic vulvovaginitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Balanoposthitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cyst	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast enlargement	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervical polyp	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysmenorrhoea	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Endometrial thickening	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Menopausal symptoms	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pelvic pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vaginal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vulvovaginal pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	24	(3.2)	24	3	5	(2.0)	5	2	29	(2.9)	29	2
Anaemia	16	(2.1)	16	2	3	(1.2)	3	1	19	(1.9)	19	1
Eosinophilia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypochromasia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Immune thrombocytopenic purpura	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Increased tendency to bruise	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Iron deficiency anaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Leukocytosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lymphadenitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lymphadenopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thrombocytopenia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thrombocytosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Immune system disorders	15	(2.0)	16	2	6	(2.4)	6	2	21	(2.1)	22	2
Seasonal allergy	7	(0.9)	7	1	4	(1.6)	4	1	11	(1.1)	11	1
Hypersensitivity	6	(0.8)	6	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	7	1
Drug hypersensitivity	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Food allergy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Multiple allergies	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	14	(1.9)	20	2	6	(2.4)	6	2	20	(2.0)	26	2
Cholelithiasis	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Hepatic steatosis	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	0
Biliary colic	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Cholecystitis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Cholecystitis acute	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Chronic hepatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gallbladder disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gallbladder pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gallbladder polyp	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hepatitis acute	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatomegaly	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Jaundice	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	11	(1.5)	15	2	4	(1.6)	4	1	15	(1.5)	19	1
Cataract operation	3	(0.4)	4	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	6	0
Tooth extraction	3	(0.4)	4	0	0				3	(0.3)	4	0
Coronary angioplasty	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Coronary arterial stent insertion	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cyst removal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dental implantation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Finger amputation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Finger repair operation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastric bypass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mole excision	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocrine disorders	8	(1.1)	8	1	2	(0.8)	2	1	10	(1.0)	10	1
Hypothyroidism	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Hypogonadism	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Thyroid mass	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Goitre	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hyperthyroidism	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Congenital, familial and genetic disorders	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Corneal dystrophy	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hamartoma	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hereditary motor and sensory neuropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular malformation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Product issues	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Device extrusion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Social circumstances	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dental prosthesis user	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-J.1.3: Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	34				36				70			
PYE	15.22				16.35				31.57			
Events	21 (61.8)		44	289	17 (47.2)		75	459	38 (54.3)		119	377
Infections and infestations	8 (23.5)		10	66	11 (30.6)		17	104	19 (27.1)		27	86
Nasopharyngitis	5 (14.7)		6	39	4 (11.1)		5	31	9 (12.9)		11	35
Upper respiratory tract infection	1 (2.9)		1	7	2 (5.6)		3	18	3 (4.3)		4	13
Abscess jaw	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Bronchitis	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Diverticulitis	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Erysipelas	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Gastroenteritis	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Herpes zoster	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Onychomycosis	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Paronychia	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Pharyngotonsillitis	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Sinusitis	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Tonsillitis	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Tooth infection	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Gastrointestinal disorders	5 (14.7)		8	53	7 (19.4)		14	86	12 (17.1)		22	70

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Diarrhoea	2	(5.9)	2	13	3	(8.3)	4	24	5	(7.1)	6	19
Nausea	2	(5.9)	2	13	2	(5.6)	2	12	4	(5.7)	4	13
Toothache	1	(2.9)	2	13	1	(2.8)	1	6	2	(2.9)	3	10
Constipation	1	(2.9)	1	7	1	(2.8)	1	6	2	(2.9)	2	6
Vomiting	1	(2.9)	1	7	1	(2.8)	1	6	2	(2.9)	2	6
Abdominal pain	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Abdominal pain upper	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Apical granuloma	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Dyspepsia	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Flatulence	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6	(17.6)	6	39	4	(11.1)	8	49	10	(14.3)	14	44
Pain in extremity	2	(5.9)	2	13	3	(8.3)	5	31	5	(7.1)	7	22
Muscle spasms	2	(5.9)	2	13	1	(2.8)	1	6	3	(4.3)	3	10
Muscle contracture	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Musculoskeletal chest pain	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Rotator cuff syndrome	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Spinal pain	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Injury, poisoning and procedural complications	4	(11.8)	5	33	4	(11.1)	9	55	8	(11.4)	14	44
Incorrect dose administered	2	(5.9)	3	20	4	(11.1)	6	37	6	(8.6)	9	29
Injury	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ligament sprain	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Limb injury	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Procedural pain	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Traumatic haematoma	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Nervous system disorders	1	(2.9)	1	7	5	(13.9)	8	49	6	(8.6)	9	29
Headache	0				3	(8.3)	4	24	3	(4.3)	4	13
Dizziness	0				3	(8.3)	3	18	3	(4.3)	3	10
Neuralgia	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Neuropathy peripheral	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
General disorders and administration site conditions	2	(5.9)	2	13	4	(11.1)	5	31	6	(8.6)	7	22
Injection site reaction	1	(2.9)	1	7	1	(2.8)	2	12	2	(2.9)	3	10
Asthenia	1	(2.9)	1	7	1	(2.8)	1	6	2	(2.9)	2	6
Injection site haematoma	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Pyrexia	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	(11.8)	4	26	2	(5.6)	2	12	6	(8.6)	6	19
Epistaxis	2	(5.9)	2	13	0				2	(2.9)	2	6
Oropharyngeal pain	0				2	(5.6)	2	12	2	(2.9)	2	6
Cough	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Rales	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Metabolism and nutrition disorders	2	(5.9)	2	13	1	(2.8)	2	12	3	(4.3)	4	13
Dyslipidaemia	1	(2.9)	1	7	1	(2.8)	1	6	2	(2.9)	2	6
Hypoglycaemia	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Increased appetite	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Investigations	0				3	(8.3)	3	18	3	(4.3)	3	10
Blood pressure decreased	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Body temperature increased	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Transaminases increased	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Skin and subcutaneous tissue disorders	0				2	(5.6)	4	24	2	(2.9)	4	13
Alopecia	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Erythema	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Pruritus	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Swelling face	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Ear and labyrinth disorders	0				2	(5.6)	2	12	2	(2.9)	2	6
Vertigo	0				2	(5.6)	2	12	2	(2.9)	2	6
Eye disorders	2	(5.9)	2	13	0				2	(2.9)	2	6
Blepharitis	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Maculopathy	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Psychiatric disorders	2	(5.9)	2	13	0				2	(2.9)	2	6
Depression	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Insomnia	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Renal and urinary disorders	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Pollakiuria	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Reproductive system and breast disorders	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Uterine haemorrhage	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Vascular disorders	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Hypertension	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-J.1.4: Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	279				277				556			
PYE	160.70				161.19				321.89			
Events	155	(55.6)	528	328.57	173	(62.5)	659	408.83	328	(59.0)	1187	368.76
Infections and infestations	87	(31.2)	145	90.23	96	(34.7)	155	96.16	183	(32.9)	300	93.20
Nasopharyngitis	22	(7.9)	23	14.31	24	(8.7)	28	17.37	46	(8.3)	51	15.84
Upper respiratory tract infection	16	(5.7)	21	13.07	20	(7.2)	22	13.65	36	(6.5)	43	13.36
Bronchitis	13	(4.7)	14	8.71	13	(4.7)	13	8.06	26	(4.7)	27	8.39
Sinusitis	11	(3.9)	13	8.09	14	(5.1)	15	9.31	25	(4.5)	28	8.70
Urinary tract infection	12	(4.3)	14	8.71	7	(2.5)	8	4.96	19	(3.4)	22	6.83
Gastroenteritis viral	3	(1.1)	4	2.49	9	(3.2)	9	5.58	12	(2.2)	13	4.04
Tooth abscess	5	(1.8)	5	3.11	2	(0.7)	2	1.24	7	(1.3)	7	2.17
Acute sinusitis	2	(0.7)	2	1.24	4	(1.4)	4	2.48	6	(1.1)	6	1.86
Influenza	4	(1.4)	4	2.49	2	(0.7)	2	1.24	6	(1.1)	6	1.86
Viral infection	3	(1.1)	3	1.87	3	(1.1)	3	1.86	6	(1.1)	6	1.86
Gastroenteritis	3	(1.1)	3	1.87	2	(0.7)	2	1.24	5	(0.9)	5	1.55
Localised infection	4	(1.4)	6	3.73	1	(0.4)	1	0.62	5	(0.9)	7	2.17
Pharyngitis	3	(1.1)	3	1.87	2	(0.7)	2	1.24	5	(0.9)	5	1.55
Tooth infection	2	(0.7)	2	1.24	3	(1.1)	3	1.86	5	(0.9)	5	1.55
Chikungunya virus infection	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	4	1.24
Vulvovaginal mycotic infection	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	4	1.24
Cellulitis	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Conjunctivitis	0		0		3	(1.1)	3	1.86	3	(0.5)	3	0.93
Diverticulitis	2	(0.7)	3	1.87	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	4	1.24
Ear infection	0		0		3	(1.1)	3	1.86	3	(0.5)	3	0.93

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Fungal infection	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Herpes zoster	2	(0.7)	3	1.87	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	4	1.24
Pneumonia	2	(0.7)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	3	0.93
Viral upper respiratory tract infection	2	(0.7)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	3	0.93
Kidney infection	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	2	1.24	2	(0.4)	3	0.93
Postoperative wound infection	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Sepsis	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Abscess	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Abscess limb	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Blister infected	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Bronchopulmonary aspergillosis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Cystitis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Gastrointestinal viral infection	0		0		1	(0.4)	2	1.24	1	(0.2)	2	0.62
Hordeolum	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Laryngitis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Myringitis bullous	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Nail infection	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Oesophageal candidiasis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Onychomycosis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Oral infection	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Otitis externa	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Otitis media	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Paronychia	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Pharyngitis streptococcal	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Post procedural infection	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Pulpitis dental	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Rash pustular	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory tract infection	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Respiratory tract infection viral	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Rhinitis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Sialoadenitis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vaginal infection	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vulvovaginal candidiasis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vulvovaginitis trichomonal	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Musculoskeletal and connective tissue disorders	45 (16.1)		58	36.09	55 (19.9)		83	51.49	100 (18.0)		141	43.80
Back pain	10 (3.6)		11	6.85	12 (4.3)		13	8.06	22 (4.0)		24	7.46
Arthralgia	7 (2.5)		9	5.60	8 (2.9)		8	4.96	15 (2.7)		17	5.28
Muscle spasms	7 (2.5)		9	5.60	8 (2.9)		9	5.58	15 (2.7)		18	5.59
Pain in extremity	5 (1.8)		5	3.11	4 (1.4)		4	2.48	9 (1.6)		9	2.80
Musculoskeletal pain	1 (0.4)		1	0.62	7 (2.5)		7	4.34	8 (1.4)		8	2.49
Osteoarthritis	3 (1.1)		3	1.87	4 (1.4)		4	2.48	7 (1.3)		7	2.17
Arthritis	4 (1.4)		4	2.49	2 (0.7)		2	1.24	6 (1.1)		6	1.86
Myalgia	4 (1.4)		4	2.49	2 (0.7)		2	1.24	6 (1.1)		6	1.86
Bursitis	1 (0.4)		1	0.62	4 (1.4)		4	2.48	5 (0.9)		5	1.55
Rotator cuff syndrome	1 (0.4)		1	0.62	4 (1.4)		5	3.10	5 (0.9)		6	1.86
Neck pain	2 (0.7)		2	1.24	2 (0.7)		2	1.24	4 (0.7)		4	1.24
Tendonitis	1 (0.4)		1	0.62	3 (1.1)		3	1.86	4 (0.7)		4	1.24
Joint swelling	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.7)		2	1.24	3 (0.5)		3	0.93
Foot deformity	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Musculoskeletal chest pain	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Musculoskeletal stiffness	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Axillary mass	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Bone pain	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg			IGlar				Total				
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cervical spinal stenosis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Chondropathy	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Exostosis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Gouty arthritis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Intervertebral disc protrusion	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Monarthrititis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Muscle twitching	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Musculoskeletal discomfort	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Osteopenia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Plantar fasciitis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Rheumatoid arthritis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Soft tissue mass	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Spinal osteoarthritis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Tendon disorder	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Tenosynovitis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Trigger finger	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Gastrointestinal disorders	43 (15.4)		61	37.96	53 (19.1)		82	50.87	96 (17.3)		143	44.43
Diarrhoea	13 (4.7)		13	8.09	18 (6.5)		21	13.03	31 (5.6)		34	10.56
Nausea	9 (3.2)		9	5.60	12 (4.3)		14	8.69	21 (3.8)		23	7.15
Constipation	8 (2.9)		9	5.60	7 (2.5)		7	4.34	15 (2.7)		16	4.97
Gastrooesophageal reflux disease	2 (0.7)		2	1.24	5 (1.8)		5	3.10	7 (1.3)		7	2.17
Abdominal pain upper	3 (1.1)		3	1.87	3 (1.1)		3	1.86	6 (1.1)		6	1.86
Dental caries	1 (0.4)		1	0.62	5 (1.8)		5	3.10	6 (1.1)		6	1.86
Toothache	3 (1.1)		3	1.87	3 (1.1)		3	1.86	6 (1.1)		6	1.86
Dyspepsia	2 (0.7)		2	1.24	3 (1.1)		3	1.86	5 (0.9)		5	1.55
Haemorrhoids	3 (1.1)		3	1.87	1 (0.4)		1	0.62	4 (0.7)		4	1.24

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg			IGlar				Total				
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vomiting	1	(0.4)	1	0.62	3	(1.1)	3	1.86	4	(0.7)	4	1.24
Abdominal pain	0		0		3	(1.1)	3	1.86	3	(0.5)	3	0.93
Abdominal distension	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Diverticulum	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Large intestine polyp	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Pancreatitis	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Aphthous ulcer	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Ascites	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Dry mouth	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Faecal incontinence	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Faecaloma	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Flatulence	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Food poisoning	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Gastric dilatation	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Gastric polyps	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Gastritis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Gingival pain	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Inflammatory bowel disease	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Inguinal hernia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Intra-abdominal haematoma	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Irritable bowel syndrome	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Oesophageal spasm	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Pancreatic duct dilatation	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Pancreatitis chronic	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Swollen tongue	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Tooth disorder	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Umbilical hernia	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	28	(10.0)	36	22.40	37	(13.4)	49	30.40	65	(11.7)	85	26.41
Cough	11	(3.9)	11	6.85	17	(6.1)	17	10.55	28	(5.0)	28	8.70
Rhinitis allergic	4	(1.4)	4	2.49	4	(1.4)	4	2.48	8	(1.4)	8	2.49
Dyspnoea	2	(0.7)	2	1.24	4	(1.4)	4	2.48	6	(1.1)	6	1.86
Asthma	2	(0.7)	5	3.11	3	(1.1)	3	1.86	5	(0.9)	8	2.49
Chronic obstructive pulmonary disease	2	(0.7)	2	1.24	3	(1.1)	3	1.86	5	(0.9)	5	1.55
Oropharyngeal pain	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	4	1.24
Sinus congestion	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	4	1.24
Bronchospasm	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Epistaxis	0		0		2	(0.7)	4	2.48	2	(0.4)	4	1.24
Aspiration	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Bronchial hyperreactivity	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Dyspnoea exertional	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Nasal congestion	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Nocturnal dyspnoea	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Oropharyngeal discomfort	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Pulmonary congestion	0		0		1	(0.4)	2	1.24	1	(0.2)	2	0.62
Pulmonary granuloma	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Pulmonary mass	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Pulmonary oedema	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Respiratory disorder	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Rhinorrhoea	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Sleep apnoea syndrome	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Upper respiratory tract congestion	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Upper-airway cough syndrome	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Nervous system disorders	29	(10.4)	35	21.78	35	(12.6)	45	27.92	64	(11.5)	80	24.85

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Headache	12	(4.3)	13	8.09	9	(3.2)	9	5.58	21	(3.8)	22	6.83
Dizziness	5	(1.8)	5	3.11	9	(3.2)	9	5.58	14	(2.5)	14	4.35
Diabetic neuropathy	2	(0.7)	2	1.24	4	(1.4)	4	2.48	6	(1.1)	6	1.86
Carpal tunnel syndrome	1	(0.4)	1	0.62	4	(1.4)	5	3.10	5	(0.9)	6	1.86
Hypoaesthesia	0		0		4	(1.4)	5	3.10	4	(0.7)	5	1.55
Neuropathy peripheral	1	(0.4)	1	0.62	3	(1.1)	3	1.86	4	(0.7)	4	1.24
Paraesthesia	2	(0.7)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	3	0.93
Nerve compression	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Sciatica	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Syncope	2	(0.7)	2	1.24	0		0		2	(0.4)	2	0.62
Transient ischaemic attack	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Amnesia	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Balance disorder	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Cerebrovascular accident	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Cervical radiculopathy	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Disturbance in attention	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Formication	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Hypoglycaemic unconsciousness	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Lacunar stroke	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Lumbar radiculopathy	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Radiculopathy	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Tremor	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
VIIth nerve paralysis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Injury, poisoning and procedural complications	26	(9.3)	34	21.16	27	(9.7)	38	23.57	53	(9.5)	72	22.37
Fall	5	(1.8)	5	3.11	8	(2.9)	12	7.44	13	(2.3)	17	5.28
Contusion	4	(1.4)	5	3.11	3	(1.1)	6	3.72	7	(1.3)	11	3.42

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ligament sprain	1	(0.4)	1	0.62	5	(1.8)	5	3.10	6	(1.1)	6	1.86
Arthropod bite	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Skin abrasion	2	(0.7)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	3	0.93
Foot fracture	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Injury	2	(0.7)	2	1.24	0		0		2	(0.4)	2	0.62
Muscle strain	1	(0.4)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	3	0.93
Procedural pain	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Road traffic accident	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Thermal burn	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Accidental underdose	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Drug dose omission	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Feeding tube complication	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Hip fracture	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Joint dislocation	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Joint injury	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Ligament rupture	0		0		1	(0.4)	2	1.24	1	(0.2)	2	0.62
Limb injury	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Lumbar vertebral fracture	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Meniscus injury	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Post procedural complication	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Post procedural constipation	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Post procedural haemorrhage	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Post-traumatic pain	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Spinal compression fracture	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Tooth fracture	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Urinary retention postoperative	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Vaccination complication	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
General disorders and administration site conditions	22	(7.9)	28	17.42	30	(10.8)	42	26.06	52	(9.4)	70	21.75
Fatigue	3	(1.1)	3	1.87	6	(2.2)	6	3.72	9	(1.6)	9	2.80
Oedema peripheral	3	(1.1)	3	1.87	6	(2.2)	6	3.72	9	(1.6)	9	2.80
Non-cardiac chest pain	2	(0.7)	2	1.24	6	(2.2)	9	5.58	8	(1.4)	11	3.42
Pyrexia	4	(1.4)	5	3.11	4	(1.4)	4	2.48	8	(1.4)	9	2.80
Chest pain	4	(1.4)	4	2.49	1	(0.4)	1	0.62	5	(0.9)	5	1.55
Injection site pain	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	3	1.86	4	(0.7)	5	1.55
Peripheral swelling	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	4	1.24
Pain	2	(0.7)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	3	0.93
Asthenia	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Chills	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Chest discomfort	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Feeling hot	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Hernia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Hunger	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Injection site bruising	1	(0.4)	2	1.24	0		0		1	(0.2)	2	0.62
Injection site scar	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Local swelling	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Malaise	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Sluggishness	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Vaccination site pain	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Skin and subcutaneous tissue disorders	21	(7.5)	22	13.69	12	(4.3)	16	9.93	33	(5.9)	38	11.81
Rash	7	(2.5)	7	4.36	4	(1.4)	5	3.10	11	(2.0)	12	3.73
Dry skin	0		0		2	(0.7)	3	1.86	2	(0.4)	3	0.93
Hyperhidrosis	2	(0.7)	2	1.24	0		0		2	(0.4)	2	0.62

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hyperkeratosis	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Pruritus	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	2	1.24	2	(0.4)	3	0.93
Skin ulcer	2	(0.7)	2	1.24	0		0		2	(0.4)	2	0.62
Actinic keratosis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Alopecia	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Blister	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Decubitus ulcer	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Dermal cyst	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Dermatitis contact	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Erythema	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Lipohypertrophy	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Night sweats	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Pruritus generalised	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Purpura senile	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Skin irritation	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Skin warm	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Urticaria	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Cardiac disorders	7	(2.5)	9	5.60	22	(7.9)	27	16.75	29	(5.2)	36	11.18
Angina pectoris	1	(0.4)	1	0.62	4	(1.4)	4	2.48	5	(0.9)	5	1.55
Cardiac failure congestive	1	(0.4)	1	0.62	4	(1.4)	4	2.48	5	(0.9)	5	1.55
Palpitations	1	(0.4)	1	0.62	4	(1.4)	4	2.48	5	(0.9)	5	1.55
Atrial fibrillation	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Acute myocardial infarction	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Angina unstable	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Bradycardia	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Coronary artery disease	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tachycardia	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Acute coronary syndrome	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cardiac failure	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cardiomyopathy	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Defect conduction intraventricular	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Myocardial ischaemia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Supraventricular tachycardia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Ventricular extrasystoles	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Ventricular tachycardia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Metabolism and nutrition disorders	12 (4.3)		14	8.71	15 (5.4)		19	11.79	27 (4.9)		33	10.25
Decreased appetite	3 (1.1)		3	1.87	3 (1.1)		3	1.86	6 (1.1)		6	1.86
Hypoglycaemia	1 (0.4)		1	0.62	5 (1.8)		6	3.72	6 (1.1)		7	2.17
Hyperkalaemia	2 (0.7)		2	1.24	1 (0.4)		1	0.62	3 (0.5)		3	0.93
Gout	1 (0.4)		2	1.24	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		3	0.93
Appetite disorder	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Dehydration	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Dyslipidaemia	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Hypercholesterolaemia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hypernatraemia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hyperphagia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hypokalaemia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hyponatraemia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hypovolaemia	1 (0.4)		2	1.24	0		0		1 (0.2)		2	0.62
Increased appetite	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Iron deficiency	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Obesity	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Polydipsia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Psychiatric disorders	11 (3.9)		14	8.71	16 (5.8)		17	10.55	27 (4.9)		31	9.63
Insomnia	4 (1.4)		4	2.49	6 (2.2)		6	3.72	10 (1.8)		10	3.11
Anxiety	2 (0.7)		2	1.24	4 (1.4)		4	2.48	6 (1.1)		6	1.86
Depression	4 (1.4)		4	2.49	2 (0.7)		2	1.24	6 (1.1)		6	1.86
Abnormal dreams	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Adjustment disorder with depressed mood	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Bipolar I disorder	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Mental status changes	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Panic attack	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Sleep disorder	1 (0.4)		3	1.87	0		0		1 (0.2)		3	0.93
Stress	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Investigations	11 (3.9)		14	8.71	13 (4.7)		17	10.55	24 (4.3)		31	9.63
Weight increased	4 (1.4)		4	2.49	5 (1.8)		5	3.10	9 (1.6)		9	2.80
Blood creatinine increased	0		0		3 (1.1)		3	1.86	3 (0.5)		3	0.93
Blood glucose decreased	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Blood pressure increased	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Prostatic specific antigen increased	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Weight decreased	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Blood calcium increased	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Blood glucose fluctuation	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Blood potassium increased	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Blood testosterone decreased	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Culture positive	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Electrocardiogram P wave abnormal	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Glomerular filtration rate decreased	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Glycosylated haemoglobin increased	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Occult blood positive	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Serum ferritin decreased	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Eye disorders	11 (3.9)		12	7.47	11 (4.0)		17	10.55	22 (4.0)		29	9.01
Vision blurred	2 (0.7)		2	1.24	2 (0.7)		2	1.24	4 (0.7)		4	1.24
Cataract	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Dry eye	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Eye pain	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62
Blepharitis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Conjunctival haemorrhage	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Conjunctivitis allergic	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Cystoid macular oedema	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Diabetic retinal oedema	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Diabetic retinopathy	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Erythema of eyelid	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Eye allergy	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Eye haemorrhage	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Eye inflammation	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Eyelid ptosis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Iridocyclitis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Lacrimation increased	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Posterior capsule opacification	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Retinal aneurysm	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Retinal artery embolism	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Subretinal fluid	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vitreous detachment	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vitreous haemorrhage	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vascular disorders	7 (2.5)		7	4.36	11 (4.0)		12	7.44	18 (3.2)		19	5.90
Hypertension	3 (1.1)		3	1.87	5 (1.8)		5	3.10	8 (1.4)		8	2.49
Haematoma	0		0		2 (0.7)		3	1.86	2 (0.4)		3	0.93
Hot flush	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Hypotension	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Aortic stenosis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Bleeding varicose vein	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Intermittent claudication	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Peripheral coldness	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Ear and labyrinth disorders	7 (2.5)		7	4.36	7 (2.5)		9	5.58	14 (2.5)		16	4.97
Vertigo	4 (1.4)		4	2.49	4 (1.4)		4	2.48	8 (1.4)		8	2.49
Ear pain	2 (0.7)		2	1.24	2 (0.7)		2	1.24	4 (0.7)		4	1.24
Tinnitus	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Cerumen impaction	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Deafness neurosensory	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Renal and urinary disorders	10 (3.6)		10	6.22	2 (0.7)		2	1.24	12 (2.2)		12	3.73
Dysuria	3 (1.1)		3	1.87	0		0		3 (0.5)		3	0.93
Pollakiuria	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62
Calculus bladder	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Microalbuminuria	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Nephrolithiasis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Renal cyst	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Renal mass	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Urinary incontinence	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Urinary retention	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Blood and lymphatic system disorders	6 (2.2)		6	3.73	4 (1.4)		4	2.48	10 (1.8)		10	3.11
Lymphadenopathy	3 (1.1)		3	1.87	0		0		3 (0.5)		3	0.93
Anaemia	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62
Iron deficiency anaemia	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Leukocytosis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Lymphadenitis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Thrombocytopenia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Reproductive system and breast disorders	5 (1.8)		6	3.73	5 (1.8)		6	3.72	10 (1.8)		12	3.73
Benign prostatic hyperplasia	3 (1.1)		3	1.87	0		0		3 (0.5)		3	0.93
Prostatitis	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Breast cyst	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Breast pain	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Ejaculation disorder	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Erectile dysfunction	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Galactorrhoea	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Menorrhagia	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Prostatomegaly	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (1.4)		4	2.49	5 (1.8)		5	3.10	9 (1.6)		9	2.80
Seborrheic keratosis	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Brain neoplasm	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Breast cancer	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Breast cancer stage I	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Malignant melanoma	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Oral fibroma	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Pancreatic carcinoma	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Pituitary tumour benign	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Surgical and medical procedures	3 (1.1)		3	1.87	2 (0.7)		2	1.24	5 (0.9)		5	1.55
Tooth extraction	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Cataract operation	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Intraocular lens implant	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Mitral valve repair	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Endocrine disorders	2 (0.7)		2	1.24	1 (0.4)		1	0.62	3 (0.5)		3	0.93
Hypogonadism male	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Hypothyroidism	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Toxic nodular goitre	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hepatobiliary disorders	0		0		3 (1.1)		6	3.72	3 (0.5)		6	1.86
Bile duct obstruction	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Biliary dilatation	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Cholangitis acute	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Cholelithiasis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hepatic cyst	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Jaundice cholestatic	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Immune system disorders	0		0		3 (1.1)		3	1.86	3 (0.5)		3	0.93
Hypersensitivity	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Allergy to arthropod bite	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Social circumstances	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Denture wearer	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Postmenopause	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Transitional vertebrae	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

Anhang 4-J.2: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad**Anhang 4-J.2.1: Studie NN1250-3582 (CSR-Population)****Adverse events and serious adverse events by severity - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set**

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	670.67				228.84				899.51			
Severity												
Number of adverse events	610	(81.0)	2937	438	199	(79.3)	987	431	809	(80.6)	3924	436
Severe	112	(14.9)	159	24	33	(13.1)	45	20	145	(14.4)	204	23
Moderate	322	(42.8)	796	119	116	(46.2)	281	123	438	(43.6)	1077	120
Mild	532	(70.7)	1981	295	172	(68.5)	660	288	704	(70.1)	2641	294
Missing	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Number of serious adverse events	112	(14.9)	140	21	40	(15.9)	46	20	152	(15.1)	186	21
Severe	65	(8.6)	78	12	21	(8.4)	24	10	86	(8.6)	102	11
Moderate	42	(5.6)	47	7	15	(6.0)	16	7	57	(5.7)	63	7
Mild	13	(1.7)	15	2	5	(2.0)	6	3	18	(1.8)	21	2

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Anhang 4-J.2.2: Studie NN1250-3667 (CSR-Population)**Adverse events and serious adverse events by severity - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set**

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	948.09				322.47				1270.56			
Severity												
Number of adverse events	630	(83.7)	3895	411	208	(82.9)	1300	403	838	(83.5)	5195	409
Severe	146	(19.4)	226	24	46	(18.3)	63	20	192	(19.1)	289	23
Moderate	350	(46.5)	1069	113	135	(53.8)	379	118	485	(48.3)	1448	114
Mild	555	(73.7)	2599	274	181	(72.1)	857	266	736	(73.3)	3456	272
Missing	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Number of serious adverse events	139	(18.5)	194	20	53	(21.1)	63	20	192	(19.1)	257	20
Severe	88	(11.7)	114	12	28	(11.2)	32	10	116	(11.6)	146	11
Moderate	51	(6.8)	63	7	20	(8.0)	23	7	71	(7.1)	86	7
Mild	15	(2.0)	17	2	7	(2.8)	8	2	22	(2.2)	25	2

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Anhang 4-J.2.3: Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Adverse events and serious adverse events by severity - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	34				36				70			
PYE	15.22				16.35				31.57			
Severity												
Number of adverse events	21	(61.8)	44	289	17	(47.2)	75	459	38	(54.3)	119	377
Severe	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Moderate	7	(20.6)	9	59	9	(25.0)	24	147	16	(22.9)	33	105
Mild	18	(52.9)	35	230	15	(41.7)	50	306	33	(47.1)	85	269
Number of serious adverse events												
Severe	0				0				0			
Moderate	0				0				0			
Mild	0				0				0			

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Anhang 4-J.2.4: Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Adverse Events by Severity - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis se t

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	279				277				556			
PYE	160.70				161.19				321.89			
Events	155	(55.6)	528	328.57	173	(62.5)	659	408.83	328	(59.0)	1187	368.76
Severity												
Severe	22	(7.9)	31	19.29	26	(9.4)	48	29.78	48	(8.6)	79	24.54
Moderate	98	(35.1)	222	138.15	103	(37.2)	271	168.12	201	(36.2)	493	153.16
Mild	115	(41.2)	275	171.13	139	(50.2)	340	210.93	254	(45.7)	615	191.06
Missing	0		0		0		0		0		0	

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1. Relationship is based on investigator(s)'s assessment

Anhang 4-J.3: Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „mild“

Anhang 4-J.3.1: Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	670.67				228.84				899.51			
Events	532 (70.7)				172 (68.5)				704 (70.1)			
Infections and infestations	289 (38.4)				106 (42.2)				395 (39.3)			
Nasopharyngitis	100 (13.3)				33 (13.1)				133 (13.2)			
Upper respiratory tract infection	89 (11.8)				27 (10.8)				116 (11.6)			
Influenza	30 (4.0)				8 (3.2)				38 (3.8)			
Sinusitis	23 (3.1)				8 (3.2)				31 (3.1)			
Urinary tract infection	16 (2.1)				7 (2.8)				23 (2.3)			
Viral infection	13 (1.7)				8 (3.2)				21 (2.1)			
Bronchitis	15 (2.0)				5 (2.0)				20 (2.0)			
Gastroenteritis	16 (2.1)				3 (1.2)				19 (1.9)			
Gastroenteritis viral	13 (1.7)				3 (1.2)				16 (1.6)			
Rhinitis	8 (1.1)				6 (2.4)				14 (1.4)			
Pharyngitis	5 (0.7)				5 (2.0)				10 (1.0)			
Ear infection	5 (0.7)				4 (1.6)				9 (0.9)			
Respiratory tract infection	5 (0.7)				3 (1.2)				8 (0.8)			
Conjunctivitis	6 (0.8)				1 (0.4)				7 (0.7)			
Cystitis	4 (0.5)				1 (0.4)				5 (0.5)			

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Lower respiratory tract infection	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	1
Tooth infection	2	(0.3)	2	0	3	(1.2)	3	1	5	(0.5)	5	1
Cellulitis	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Herpes zoster	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Localised infection	1	(0.1)	1	0	3	(1.2)	3	1	4	(0.4)	4	0
Oral herpes	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Acute sinusitis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Fungal infection	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Furuncle	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Subcutaneous abscess	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Tinea pedis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Tooth abscess	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Otitis externa	0				2	(0.8)	3	1	2	(0.2)	3	0
Bronchitis viral	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Eye infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Folliculitis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Gastrointestinal viral infection	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Laryngitis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Nail infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Oral candidiasis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Otitis media	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Perirectal abscess	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Skin infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Tracheitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Tracheobronchitis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Vaginal infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Abscess limb	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Diverticulitis	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Fungal skin infection	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0
Acarodermatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Candida infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Citrobacter infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatophytosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Enterobiasis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastritis viral	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hordeolum	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incision site infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected dermal cyst	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mastitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nasal abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Onychomycosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pharyngitis streptococcal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin bacterial infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Tinea infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Varicella	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Vulvovaginal candidiasis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Wound infection	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	143 (19.0)		203	30	50 (19.9)		68	30	193 (19.2)		271	30
Back pain	31 (4.1)		34	5	9 (3.6)		9	4	40 (4.0)		43	5
Pain in extremity	28 (3.7)		30	4	9 (3.6)		9	4	37 (3.7)		39	4
Arthralgia	18 (2.4)		22	3	16 (6.4)		20	9	34 (3.4)		42	5
Muscle spasms	11 (1.5)		14	2	4 (1.6)		4	2	15 (1.5)		18	2
Osteoarthritis	10 (1.3)		10	1	4 (1.6)		5	2	14 (1.4)		15	2
Musculoskeletal pain	8 (1.1)		10	1	3 (1.2)		3	1	11 (1.1)		13	1
Neck pain	10 (1.3)		10	1	1 (0.4)		1	0	11 (1.1)		11	1
Musculoskeletal chest pain	9 (1.2)		9	1	1 (0.4)		1	0	10 (1.0)		10	1
Myalgia	8 (1.1)		8	1	0				8 (0.8)		8	1
Joint swelling	5 (0.7)		5	1	2 (0.8)		2	1	7 (0.7)		7	1
Trigger finger	2 (0.3)		3	0	2 (0.8)		2	1	4 (0.4)		5	1
Musculoskeletal stiffness	4 (0.5)		4	1	0				4 (0.4)		4	0
Tendonitis	3 (0.4)		3	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		4	0
Exostosis	2 (0.3)		2	0	1 (0.4)		1	0	3 (0.3)		3	0
Joint stiffness	3 (0.4)		3	0	0				3 (0.3)		3	0
Plantar fasciitis	3 (0.4)		3	0	0				3 (0.3)		3	0
Bursitis	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Coccydynia	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dupuytren's contracture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Flank pain	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Foot deformity	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Limb discomfort	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Muscle contracture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Muscle tightness	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Musculoskeletal discomfort	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Osteochondrosis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Pain in jaw	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Spinal osteoarthritis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Arthritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Axillary mass	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Bone pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervical spinal stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Crystal arthropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Growing pains	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Intervertebral disc degeneration	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ligament disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Loose body in joint	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Muscle fatigue	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle twitching	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscular weakness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteopenia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Osteoporosis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Periarthritis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Plica syndrome	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Rheumatoid arthritis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Spinal pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Tendon discomfort	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gastrointestinal disorders	127 (16.9)		207	31	47 (18.7)		72	31	174 (17.3)		279	31
Diarrhoea	33 (4.4)		38	6	15 (6.0)		15	7	48 (4.8)		53	6
Nausea	24 (3.2)		29	4	8 (3.2)		9	4	32 (3.2)		38	4
Vomiting	15 (2.0)		15	2	5 (2.0)		7	3	20 (2.0)		22	2
Abdominal discomfort	14 (1.9)		16	2	3 (1.2)		3	1	17 (1.7)		19	2
Constipation	11 (1.5)		12	2	4 (1.6)		4	2	15 (1.5)		16	2
Toothache	9 (1.2)		12	2	4 (1.6)		4	2	13 (1.3)		16	2
Abdominal pain upper	9 (1.2)		10	1	4 (1.6)		4	2	13 (1.3)		14	2
Dyspepsia	8 (1.1)		9	1	4 (1.6)		7	3	12 (1.2)		16	2
Abdominal pain	6 (0.8)		6	1	2 (0.8)		2	1	8 (0.8)		8	1
Gastrooesophageal reflux disease	4 (0.5)		4	1	3 (1.2)		3	1	7 (0.7)		7	1
Dental caries	6 (0.8)		7	1	0				6 (0.6)		7	1
Gastritis	3 (0.4)		3	0	2 (0.8)		2	1	5 (0.5)		5	1
Large intestine polyp	4 (0.5)		4	1	1 (0.4)		1	0	5 (0.5)		5	1
Abdominal distension	3 (0.4)		3	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		4	0
Haemorrhoids	3 (0.4)		3	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		4	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Abdominal pain lower	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Dry mouth	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Food poisoning	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Gastroduodenitis	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Hiatus hernia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hypoaesthesia oral	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Mouth ulceration	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Rectal haemorrhage	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Abdominal tenderness	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Salivary gland mass	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Abdominal hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anal inflammation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Chronic gastritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diarrhoea haemorrhagic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diverticulum	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diverticulum intestinal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Duodenal ulcer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Enteritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Epigastric discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eructation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Flatulence	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ileus	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophagitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Oral disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatic pseudocyst	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Paraesthesia oral	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rectal polyp	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Retching	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Stomatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tongue disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tongue geographic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	111	(14.7)	148	22	37	(14.7)	54	24	148	(14.7)	202	22
Cough	35	(4.6)	36	5	13	(5.2)	16	7	48	(4.8)	52	6
Oropharyngeal pain	25	(3.3)	30	4	8	(3.2)	9	4	33	(3.3)	39	4
Dyspnoea	11	(1.5)	11	2	2	(0.8)	2	1	13	(1.3)	13	1
Epistaxis	7	(0.9)	9	1	0				7	(0.7)	9	1
Nasal congestion	6	(0.8)	7	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	8	1
Upper respiratory tract congestion	2	(0.3)	2	0	5	(2.0)	6	3	7	(0.7)	8	1
Respiratory disorder	5	(0.7)	9	1	1	(0.4)	2	1	6	(0.6)	11	1
Respiratory tract congestion	3	(0.4)	3	0	3	(1.2)	4	2	6	(0.6)	7	1
Productive cough	4	(0.5)	4	1	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	1
Rhinorrhoea	6	(0.8)	6	1	0				6	(0.6)	6	1
Sinus congestion	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	1

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chronic obstructive pulmonary disease	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	1
Asthma	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Rhinitis allergic	1	(0.1)	1	0	3	(1.2)	3	1	4	(0.4)	4	0
Paranasal sinus hypersecretion	1	(0.1)	2	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	4	0
Pulmonary congestion	3	(0.4)	4	1	0				3	(0.3)	4	0
Dyspnoea exertional	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Sleep apnoea syndrome	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Throat irritation	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Wheezing	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Allergic cough	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Asthmatic crisis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchitis chronic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchospasm	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal septum deviation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary granuloma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary mass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sneezing	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	103	(13.7)	142	21	39	(15.5)	47	21	142	(14.1)	189	21
Oedema peripheral	24	(3.2)	26	4	7	(2.8)	7	3	31	(3.1)	33	4
Fatigue	12	(1.6)	13	2	5	(2.0)	5	2	17	(1.7)	18	2
Pyrexia	14	(1.9)	15	2	3	(1.2)	3	1	17	(1.7)	18	2

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Oedema	11	(1.5)	11	2	5	(2.0)	5	2	16	(1.6)	16	2
Injection site bruising	10	(1.3)	10	1	4	(1.6)	4	2	14	(1.4)	14	2
Peripheral swelling	8	(1.1)	9	1	5	(2.0)	6	3	13	(1.3)	15	2
Pain	6	(0.8)	6	1	6	(2.4)	6	3	12	(1.2)	12	1
Chest pain	7	(0.9)	7	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	8	1
Injection site haemorrhage	4	(0.5)	11	2	0				4	(0.4)	11	1
Chest discomfort	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Influenza like illness	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Chills	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Injection site pain	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Injection site reaction	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Asthenia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Cyst	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Feeling cold	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Inflammation	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Therapeutic response unexpected	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Application site pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Facial pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fat tissue increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gait disturbance	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypothermia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infusion site inflammation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site atrophy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injection site mass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site nodule	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site swelling	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ischaemic ulcer	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Mass	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nodule	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vaccination site reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular stent restenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	98	(13.0)	180	27	40	(15.9)	52	23	138	(13.7)	232	26
Headache	47	(6.2)	102	15	16	(6.4)	24	10	63	(6.3)	126	14
Paraesthesia	11	(1.5)	11	2	4	(1.6)	6	3	15	(1.5)	17	2
Hypoaesthesia	8	(1.1)	10	1	4	(1.6)	4	2	12	(1.2)	14	2
Dizziness	10	(1.3)	11	2	2	(0.8)	2	1	12	(1.2)	13	1
Carpal tunnel syndrome	8	(1.1)	8	1	3	(1.2)	3	1	11	(1.1)	11	1
Balance disorder	5	(0.7)	7	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	8	1
Migraine	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Sciatica	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Cervical radiculopathy	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Cervicobrachial syndrome	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Diabetic neuropathy	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Dysgeusia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Memory impairment	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Nerve compression	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Neuropathy peripheral	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Sinus headache	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Tension headache	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Acoustic neuritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Amnesia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Autonomic nervous system imbalance	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Burning sensation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Carotid arteriosclerosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Carotid artery disease	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebral calcification	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysaesthesia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Facial neuralgia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Head discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lethargy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Meralgia paraesthetica	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Myasthenia gravis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Post herpetic neuralgia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Radiculopathy	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Sensory loss	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Syncope	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tremor	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injury, poisoning and procedural complications	111	(14.7)	132	20	26	(10.4)	31	14	137	(13.6)	163	18
Wrong drug administered	35	(4.6)	39	6	7	(2.8)	7	3	42	(4.2)	46	5
Incorrect dose administered	14	(1.9)	15	2	4	(1.6)	4	2	18	(1.8)	19	2
Muscle strain	9	(1.2)	9	1	5	(2.0)	5	2	14	(1.4)	14	2
Contusion	6	(0.8)	7	1	3	(1.2)	3	1	9	(0.9)	10	1
Laceration	7	(0.9)	7	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	8	1
Fall	6	(0.8)	6	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	7	1
Ligament sprain	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	7	1
Foot fracture	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	1
Accidental overdose	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Arthropod bite	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Epicondylitis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Ligament rupture	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Limb injury	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Meniscus injury	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Joint dislocation	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Joint injury	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Tooth fracture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Procedural pain	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Animal bite	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ankle fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Back injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Extra dose administered	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Heat exhaustion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Joint capsule rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nail avulsion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post procedural hypothyroidism	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post-traumatic neck syndrome	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Procedural dizziness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Procedural headache	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Rib fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Road traffic accident	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Soft tissue injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal column injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Superficial injury of eye	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wrist fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wrong technique in product usage process	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	56	(7.4)	70	10	17	(6.8)	22	10	73	(7.3)	92	10
Hyperkeratosis	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	1
Rash	4	(0.5)	4	1	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	1
Pruritus	5	(0.7)	7	1	0				5	(0.5)	7	1
Hyperhidrosis	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	2	1	4	(0.4)	5	1

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Lipohypertrophy	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Blister	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Skin ulcer	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	3	1	3	(0.3)	4	0
Alopecia	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Dry skin	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Skin irritation	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Skin lesion	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Swelling face	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Ecchymosis	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Dermatitis contact	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Diabetic foot	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Eczema	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Erythema	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Ingrowing nail	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Neurodermatitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Psoriasis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Acne	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chloasma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cold sweat	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dandruff	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Decubitus ulcer	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dermal cyst	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatitis allergic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Drug eruption	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hair growth abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipodystrophy acquired	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mechanical urticaria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Miliaria	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nail discolouration	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Precancerous skin lesion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pruritus generalised	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Rash erythematous	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rash macular	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sebaceous hyperplasia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin burning sensation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Stasis dermatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urticaria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	54	(7.2)	62	9	16	(6.4)	20	9	70	(7.0)	82	9
Diabetic retinopathy	12	(1.6)	12	2	4	(1.6)	4	2	16	(1.6)	16	2
Cataract	11	(1.5)	11	2	3	(1.2)	3	1	14	(1.4)	14	2
Glaucoma	4	(0.5)	4	1	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	1
Vision blurred	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	1
Dry eye	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Retinal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	3	(1.2)	3	1	4	(0.4)	4	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Visual impairment	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Retinopathy	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Corneal disorder	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Eye pain	2	(0.3)	2	0	0		0	0	2	(0.2)	2	0
Macular oedema	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Retinopathy hypertensive	2	(0.3)	2	0	0		0	0	2	(0.2)	2	0
Visual acuity reduced	1	(0.1)	3	0	0		0	0	1	(0.1)	3	0
Blepharospasm	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Cataract diabetic	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Conjunctivitis allergic	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Dacryostenosis acquired	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Eye disorder	0		0	0	1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Eyelid disorder	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Lacrimation increased	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Lagophthalmos	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Macular fibrosis	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Maculopathy	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Retinal aneurysm	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Retinopathy proliferative	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Scleral haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Investigations	51	(6.8)	61	9	19	(7.6)	19	8	70	(7.0)	80	9
Weight increased	22	(2.9)	22	3	5	(2.0)	5	2	27	(2.7)	27	3

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
C-reactive protein increased	11	(1.5)	11	2	3	(1.2)	3	1	14	(1.4)	14	2
Blood pressure increased	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Brain natriuretic peptide increased	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Haemoglobin decreased	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Blood cholesterol increased	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Blood creatine phosphokinase increased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Blood testosterone decreased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Haematocrit decreased	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Aortic bruit	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood creatinine increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood iron decreased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Blood mercury abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood triglycerides abnormal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Blood triglycerides increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood urine present	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Body temperature increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac murmur	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carotid bruit	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram T wave abnormal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Electrocardiogram abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eosinophil count increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hepatitis A antibody positive	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Liver function test abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Red blood cell count decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Red blood cells urine positive	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	47	(6.2)	52	8	12	(4.8)	13	6	59	(5.9)	65	7
Hypertension	26	(3.5)	30	4	9	(3.6)	9	4	35	(3.5)	39	4
Hypotension	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Haematoma	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Peripheral venous disease	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Angiosclerosis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hot flush	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Intermittent claudication	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Post thrombotic syndrome	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Arteriosclerosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertensive angiopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lymphoedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Orthostatic hypotension	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral vascular disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Phlebitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Phlebitis superficial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Varicose vein	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Metabolism and nutrition disorders	38	(5.0)	40	6	12	(4.8)	13	6	50	(5.0)	53	6
Hyperlipidaemia	9	(1.2)	9	1	1	(0.4)	1	0	10	(1.0)	10	1
Hypercholesterolaemia	3	(0.4)	3	0	4	(1.6)	4	2	7	(0.7)	7	1
Vitamin D deficiency	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Fluid retention	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Obesity	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Decreased appetite	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Dyslipidaemia	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Gout	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Hyperkalaemia	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Hypertriglyceridaemia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Hypokalaemia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Hyperglycaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperuricaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lactose intolerance	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Overweight	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B complex deficiency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B12 deficiency	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	27	(3.6)	36	5	9	(3.6)	12	5	36	(3.6)	48	5
Depression	9	(1.2)	9	1	2	(0.8)	2	1	11	(1.1)	11	1
Stress	5	(0.7)	6	1	4	(1.6)	5	2	9	(0.9)	11	1

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Insomnia	6	(0.8)	6	1	3	(1.2)	3	1	9	(0.9)	9	1
Anxiety	6	(0.8)	7	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	8	1
Depressive symptom	1	(0.1)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Enuresis	1	(0.1)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Adjustment disorder with depressed mood	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Agitation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Panic attack	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	23	(3.1)	28	4	11	(4.4)	16	7	34	(3.4)	44	5
Palpitations	6	(0.8)	6	1	2	(0.8)	2	1	8	(0.8)	8	1
Coronary artery disease	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Angina pectoris	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	3	1	3	(0.3)	4	0
Atrial fibrillation	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Cardiac failure congestive	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Diastolic dysfunction	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Angina unstable	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Atrioventricular block first degree	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Cardiac flutter	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Sinus bradycardia	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Ventricular extrasystoles	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Aortic valve incompetence	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Arteriosclerosis coronary artery	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Cardiac valve disease	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Left ventricular dysfunction	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Myocardial ischaemia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Pericardial effusion	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Tachycardia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Ventricular hypokinesia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Renal and urinary disorders	23 (3.1)		26	4	9 (3.6)		10	4	32 (3.2)		36	4
Nephrolithiasis	7 (0.9)		8	1	1 (0.4)		1	0	8 (0.8)		9	1
Haematuria	4 (0.5)		5	1	2 (0.8)		2	1	6 (0.6)		7	1
Pollakiuria	2 (0.3)		2	0	1 (0.4)		1	0	3 (0.3)		3	0
Diabetic nephropathy	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Proteinuria	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Renal failure	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Urinary incontinence	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Urine flow decreased	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Dysuria	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Hydronephrosis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Ketonuria	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Microalbuminuria	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Polyuria	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Renal cyst	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Strangury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	16	(2.1)	16	2	6	(2.4)	6	3	22	(2.2)	22	2
Vertigo	7	(0.9)	7	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	8	1
Ear pain	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	1
Hypoacusis	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Tinnitus	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Cerumen impaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vertigo positional	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	13	(1.7)	17	3	4	(1.6)	5	2	17	(1.7)	22	2
Vulvovaginal pruritus	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Erectile dysfunction	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Metrorrhagia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Prostatitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Prostatomegaly	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Uterine polyp	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Atrophic vulvovaginitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Breast cyst	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervical polyp	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endometrial thickening	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pelvic pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vaginal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vulvovaginal pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	13	(1.7)	13	2	3	(1.2)	3	1	16	(1.6)	16	2
Anaemia	9	(1.2)	9	1	2	(0.8)	2	1	11	(1.1)	11	1
Eosinophilia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypochromasia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Iron deficiency anaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Leukocytosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lymphadenopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9	(1.2)	9	1	3	(1.2)	3	1	12	(1.2)	12	1
Acrochordon	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Skin papilloma	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Bone cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon adenoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Melanocytic naevus	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Polycythaemia vera	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Uterine leiomyoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Immune system disorders	7	(0.9)	7	1	2	(0.8)	2	1	9	(0.9)	9	1
Hypersensitivity	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Seasonal allergy	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Hepatobiliary disorders	4	(0.5)	5	1	4	(1.6)	4	2	8	(0.8)	9	1
Hepatic steatosis	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Cholelithiasis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Biliary colic	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Chronic hepatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gallbladder polyp	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	7	(0.9)	10	1	0				7	(0.7)	10	1
Tooth extraction	3	(0.4)	4	1	0				3	(0.3)	4	0
Coronary angioplasty	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Cataract operation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dental implantation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Finger repair operation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mole excision	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocrine disorders	4	(0.5)	4	1	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	1
Hypogonadism	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Hypothyroidism	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Goitre	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thyroid mass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Congenital, familial and genetic disorders	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Hamartoma	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vascular malformation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-J.3.2: Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	948.09				322.47				1270.56			
Events	555 (73.7)		2599	274	181 (72.1)		857	266	736 (73.3)		3456	272
Infections and infestations	334 (44.4)		726	77	116 (46.2)		246	76	450 (44.8)		972	77
Nasopharyngitis	114 (15.1)		187	20	34 (13.5)		56	17	148 (14.7)		243	19
Upper respiratory tract infection	108 (14.3)		181	19	34 (13.5)		51	16	142 (14.1)		232	18
Influenza	40 (5.3)		48	5	11 (4.4)		12	4	51 (5.1)		60	5
Sinusitis	25 (3.3)		37	4	11 (4.4)		12	4	36 (3.6)		49	4
Bronchitis	27 (3.6)		34	4	5 (2.0)		7	2	32 (3.2)		41	3
Urinary tract infection	22 (2.9)		33	3	8 (3.2)		9	3	30 (3.0)		42	3
Viral infection	17 (2.3)		27	3	9 (3.6)		10	3	26 (2.6)		37	3
Gastroenteritis	18 (2.4)		20	2	4 (1.6)		4	1	22 (2.2)		24	2
Gastroenteritis viral	15 (2.0)		16	2	4 (1.6)		6	2	19 (1.9)		22	2
Rhinitis	10 (1.3)		14	1	6 (2.4)		8	2	16 (1.6)		22	2
Pharyngitis	7 (0.9)		7	1	9 (3.6)		10	3	16 (1.6)		17	1
Respiratory tract infection	8 (1.1)		9	1	5 (2.0)		5	2	13 (1.3)		14	1
Ear infection	6 (0.8)		7	1	6 (2.4)		6	2	12 (1.2)		13	1
Conjunctivitis	7 (0.9)		8	1	1 (0.4)		1	0	8 (0.8)		9	1
Cystitis	5 (0.7)		5	1	3 (1.2)		3	1	8 (0.8)		8	1
Tooth infection	4 (0.5)		4	0	4 (1.6)		4	1	8 (0.8)		8	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Oral herpes	4	(0.5)	5	1	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	7	1
Cellulitis	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Lower respiratory tract infection	3	(0.4)	3	0	3	(1.2)	3	1	6	(0.6)	6	0
Tooth abscess	4	(0.5)	5	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	6	0
Herpes zoster	5	(0.7)	5	1	0				5	(0.5)	5	0
Subcutaneous abscess	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	2	1	4	(0.4)	5	0
Fungal infection	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Localised infection	1	(0.1)	1	0	3	(1.2)	3	1	4	(0.4)	4	0
Infection	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Tinea pedis	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Acute sinusitis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Furuncle	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Laryngitis	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Tracheobronchitis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Eye infection	1	(0.1)	2	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	3	0
Fungal skin infection	0				2	(0.8)	3	1	2	(0.2)	3	0
Otitis externa	0				2	(0.8)	3	1	2	(0.2)	3	0
Bronchitis viral	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Candida infection	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Folliculitis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Gastrointestinal viral infection	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Infected skin ulcer	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Nail infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Oral candidiasis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Otitis media	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Perirectal abscess	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Pneumonia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Skin infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Tracheitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Vaginal infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Abscess limb	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Diverticulitis	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Enterobiasis	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0
Tinea infection	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Acarodermatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchitis bacterial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Citrobacter infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatophytosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastritis viral	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gingivitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Groin abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatitis B	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hordeolum	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Impetigo	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incision site infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected dermal cyst	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injection site abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mastitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nasal abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Onychomycosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pharyngitis streptococcal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis chronic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin bacterial infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Tinea cruris	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Varicella	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vulvovaginal candidiasis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vulvovaginal mycotic infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	170	(22.6)	271	29	55	(21.9)	83	26	225	(22.4)	354	28
Back pain	41	(5.4)	48	5	10	(4.0)	10	3	51	(5.1)	58	5
Pain in extremity	34	(4.5)	38	4	13	(5.2)	13	4	47	(4.7)	51	4
Arthralgia	25	(3.3)	35	4	20	(8.0)	25	8	45	(4.5)	60	5
Muscle spasms	13	(1.7)	16	2	6	(2.4)	6	2	19	(1.9)	22	2
Osteoarthritis	12	(1.6)	12	1	4	(1.6)	5	2	16	(1.6)	17	1
Musculoskeletal pain	11	(1.5)	14	1	3	(1.2)	3	1	14	(1.4)	17	1
Musculoskeletal chest pain	12	(1.6)	12	1	1	(0.4)	1	0	13	(1.3)	13	1
Neck pain	11	(1.5)	11	1	1	(0.4)	1	0	12	(1.2)	12	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Joint swelling	5	(0.7)	6	1	3	(1.2)	3	1	8	(0.8)	9	1
Myalgia	8	(1.1)	8	1	0				8	(0.8)	8	1
Tendonitis	6	(0.8)	6	1	2	(0.8)	2	1	8	(0.8)	8	1
Plantar fasciitis	6	(0.8)	6	1	0				6	(0.6)	6	0
Trigger finger	2	(0.3)	3	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	5	0
Bursitis	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Musculoskeletal stiffness	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Exostosis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Foot deformity	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Joint stiffness	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Spinal osteoarthritis	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Arthritis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Coccydynia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Dupuytren's contracture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Flank pain	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Intervertebral disc degeneration	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Limb discomfort	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Muscle contracture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Muscle tightness	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Muscle twitching	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Musculoskeletal discomfort	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Osteochondrosis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Osteoporosis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pain in jaw	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Periarthritis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Synovial cyst	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Myopathy	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Axillary mass	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Bone pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervical spinal stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Crystal arthropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Growing pains	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ligament disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Loose body in joint	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Muscle fatigue	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscular weakness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteopenia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Plica syndrome	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Rheumatoid arthritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rotator cuff syndrome	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	150	(19.9)	257	27	54	(21.5)	93	29	204	(20.3)	350	28
Diarrhoea	43	(5.7)	50	5	20	(8.0)	20	6	63	(6.3)	70	6
Nausea	33	(4.4)	38	4	10	(4.0)	12	4	43	(4.3)	50	4

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vomiting	20	(2.7)	21	2	8	(3.2)	10	3	28	(2.8)	31	2
Abdominal discomfort	16	(2.1)	18	2	3	(1.2)	3	1	19	(1.9)	21	2
Constipation	13	(1.7)	14	1	4	(1.6)	4	1	17	(1.7)	18	1
Abdominal pain upper	10	(1.3)	11	1	5	(2.0)	5	2	15	(1.5)	16	1
Dyspepsia	10	(1.3)	11	1	4	(1.6)	8	2	14	(1.4)	19	1
Toothache	10	(1.3)	15	2	4	(1.6)	4	1	14	(1.4)	19	1
Abdominal pain	8	(1.1)	8	1	2	(0.8)	3	1	10	(1.0)	11	1
Gastrooesophageal reflux disease	4	(0.5)	4	0	6	(2.4)	6	2	10	(1.0)	10	1
Dental caries	7	(0.9)	8	1	0				7	(0.7)	8	1
Gastritis	4	(0.5)	4	0	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	0
Large intestine polyp	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Abdominal distension	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Abdominal pain lower	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Haemorrhoids	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Dry mouth	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Flatulence	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Food poisoning	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Hiatus hernia	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Diverticulum	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Gastroduodenitis	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Hypoaesthesia oral	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Mouth ulceration	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Rectal haemorrhage	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Tongue disorder	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Abdominal tenderness	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Salivary gland mass	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Abdominal hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anal inflammation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Chronic gastritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colitis ulcerative	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dental necrosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diarrhoea haemorrhagic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diverticulum intestinal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Duodenal ulcer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Enteritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Epigastric discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eructation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gingival recession	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ileus	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophagitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Oral disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatic pseudocyst	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Paraesthesia oral	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rectal polyp	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Retching	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Stomatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tongue geographic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	132	(17.5)	191	20	45	(17.9)	74	23	177	(17.6)	265	21
Cough	47	(6.2)	51	5	18	(7.2)	22	7	65	(6.5)	73	6
Oropharyngeal pain	29	(3.9)	37	4	9	(3.6)	10	3	38	(3.8)	47	4
Dyspnoea	12	(1.6)	12	1	2	(0.8)	2	1	14	(1.4)	14	1
Nasal congestion	7	(0.9)	8	1	3	(1.2)	4	1	10	(1.0)	12	1
Sinus congestion	6	(0.8)	6	1	4	(1.6)	5	2	10	(1.0)	11	1
Productive cough	5	(0.7)	6	1	4	(1.6)	4	1	9	(0.9)	10	1
Epistaxis	8	(1.1)	10	1	0				8	(0.8)	10	1
Upper respiratory tract congestion	3	(0.4)	3	0	5	(2.0)	6	2	8	(0.8)	9	1
Rhinitis allergic	4	(0.5)	4	0	4	(1.6)	4	1	8	(0.8)	8	1
Rhinorrhoea	7	(0.9)	7	1	0				7	(0.7)	7	1
Respiratory disorder	5	(0.7)	10	1	1	(0.4)	2	1	6	(0.6)	12	1
Respiratory tract congestion	3	(0.4)	4	0	3	(1.2)	4	1	6	(0.6)	8	1
Asthma	5	(0.7)	6	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	7	1
Chronic obstructive pulmonary disease	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	0
Dyspnoea exertional	5	(0.7)	5	1	0				5	(0.5)	5	0
Sleep apnoea syndrome	1	(0.1)	1	0	3	(1.2)	3	1	4	(0.4)	4	0
Paranasal sinus hypersecretion	1	(0.1)	2	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	4	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pulmonary congestion	3	(0.4)	4	0	0				3	(0.3)	4	0
Sneezing	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Throat irritation	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Wheezing	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Allergic cough	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Asthmatic crisis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchitis chronic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchospasm	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysphonia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal septum deviation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary granuloma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary mass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Upper-airway cough syndrome	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	125	(16.6)	184	19	43	(17.1)	56	17	168	(16.7)	240	19
Oedema peripheral	30	(4.0)	32	3	10	(4.0)	10	3	40	(4.0)	42	3
Pyrexia	19	(2.5)	22	2	4	(1.6)	6	2	23	(2.3)	28	2
Fatigue	14	(1.9)	16	2	6	(2.4)	6	2	20	(2.0)	22	2
Oedema	12	(1.6)	12	1	5	(2.0)	5	2	17	(1.7)	17	1
Peripheral swelling	11	(1.5)	13	1	5	(2.0)	6	2	16	(1.6)	19	1
Injection site bruising	11	(1.5)	11	1	5	(2.0)	5	2	16	(1.6)	16	1
Pain	8	(1.1)	9	1	6	(2.4)	6	2	14	(1.4)	15	1
Chest pain	8	(1.1)	8	1	1	(0.4)	1	0	9	(0.9)	9	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chills	4	(0.5)	5	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	6	0
Chest discomfort	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Influenza like illness	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	0
Injection site haemorrhage	4	(0.5)	11	1	0				4	(0.4)	11	1
Injection site pain	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Injection site reaction	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Facial pain	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Injection site haematoma	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Asthenia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Cyst	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Feeling cold	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Inflammation	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Injection site mass	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Therapeutic response unexpected	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Application site pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fat tissue increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gait disturbance	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gravitational oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hunger	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypothermia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Impaired healing	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infusion site inflammation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site atrophy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injection site erythema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site nodule	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site swelling	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ischaemic ulcer	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Mass	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Microlithiasis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nodule	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vaccination site reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular stent restenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	113	(15.0)	221	23	41	(16.3)	63	20	154	(15.3)	284	22
Headache	52	(6.9)	123	13	16	(6.4)	27	8	68	(6.8)	150	12
Dizziness	16	(2.1)	18	2	2	(0.8)	2	1	18	(1.8)	20	2
Paraesthesia	12	(1.6)	12	1	4	(1.6)	7	2	16	(1.6)	19	1
Hypoaesthesia	9	(1.2)	11	1	6	(2.4)	6	2	15	(1.5)	17	1
Carpal tunnel syndrome	8	(1.1)	8	1	4	(1.6)	4	1	12	(1.2)	12	1
Balance disorder	5	(0.7)	7	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	8	1
Sciatica	5	(0.7)	5	1	0				5	(0.5)	5	0
Migraine	2	(0.3)	3	0	2	(0.8)	3	1	4	(0.4)	6	0
Cervicobrachial syndrome	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Cervical radiculopathy	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Carotid arteriosclerosis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Diabetic neuropathy	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Dysgeusia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Head discomfort	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Memory impairment	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Nerve compression	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Neuropathy peripheral	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Sinus headache	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Tension headache	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Burning sensation	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0
Acoustic neuritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Amnesia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Autonomic nervous system imbalance	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carotid artery disease	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebral calcification	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysaesthesia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Facial neuralgia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lethargy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Meralgia paraesthetica	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Myasthenia gravis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Narcolepsy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral sensory neuropathy	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Polyneuropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post herpetic neuralgia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Radiculopathy	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Sensory disturbance	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Sensory loss	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Somnolence	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Syncope	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Tremor	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Injury, poisoning and procedural complications	118 (15.7)		145	15	32 (12.7)		41	13	150 (14.9)		186	15
Wrong drug administered	37 (4.9)		43	5	8 (3.2)		8	2	45 (4.5)		51	4
Incorrect dose administered	15 (2.0)		16	2	4 (1.6)		4	1	19 (1.9)		20	2
Muscle strain	9 (1.2)		9	1	6 (2.4)		6	2	15 (1.5)		15	1
Contusion	8 (1.1)		9	1	3 (1.2)		3	1	11 (1.1)		12	1
Fall	8 (1.1)		8	1	2 (0.8)		2	1	10 (1.0)		10	1
Laceration	7 (0.9)		7	1	1 (0.4)		1	0	8 (0.8)		8	1
Ligament sprain	5 (0.7)		5	1	2 (0.8)		2	1	7 (0.7)		7	1
Foot fracture	3 (0.4)		3	0	2 (0.8)		2	1	5 (0.5)		5	0
Accidental overdose	3 (0.4)		3	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		4	0
Joint injury	4 (0.5)		4	0	0				4 (0.4)		4	0
Ligament rupture	4 (0.5)		4	0	0				4 (0.4)		4	0
Limb injury	3 (0.4)		3	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		4	0
Tooth fracture	2 (0.3)		2	0	2 (0.8)		2	1	4 (0.4)		4	0
Arthropod bite	2 (0.3)		2	0	1 (0.4)		1	0	3 (0.3)		3	0
Epicondylitis	2 (0.3)		2	0	1 (0.4)		1	0	3 (0.3)		3	0
Meniscus injury	2 (0.3)		2	0	1 (0.4)		1	0	3 (0.3)		3	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Procedural pain	1	(0.1)	2	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	3	0
Joint dislocation	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Spinal column injury	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Animal bite	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ankle fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Back injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear injury	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Extra dose administered	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Heat exhaustion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Joint capsule rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nail avulsion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post procedural hypothyroidism	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post-traumatic neck syndrome	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Procedural dizziness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Procedural headache	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Rib fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Road traffic accident	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Scar	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Soft tissue injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Superficial injury of eye	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thermal burn	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Wound	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wrist fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Wrong technique in product usage process	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	81	(10.8)	95	10	23	(9.2)	28	9	104	(10.4)	123	10
Diabetic retinopathy	17	(2.3)	17	2	5	(2.0)	5	2	22	(2.2)	22	2
Cataract	16	(2.1)	16	2	4	(1.6)	4	1	20	(2.0)	20	2
Glaucoma	7	(0.9)	7	1	2	(0.8)	2	1	9	(0.9)	9	1
Retinal haemorrhage	4	(0.5)	5	1	3	(1.2)	3	1	7	(0.7)	8	1
Vision blurred	6	(0.8)	6	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	7	1
Dry eye	2	(0.3)	2	0	3	(1.2)	3	1	5	(0.5)	5	0
Macular oedema	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	0
Retinopathy	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Retinopathy hypertensive	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Visual impairment	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Corneal disorder	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Eye haemorrhage	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Eye pain	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Eyelid disorder	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Visual acuity reduced	1	(0.1)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Arteriosclerotic retinopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blepharospasm	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Borderline glaucoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cataract diabetic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Conjunctivitis allergic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dacryostenosis acquired	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye inflammation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lacrimation increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lagophthalmos	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lenticular opacities	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Macular fibrosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Maculopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metamorphopsia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular hyperaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ocular hypertension	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Phacolytic glaucoma	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Presbyopia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Retinal aneurysm	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal ischaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal pigment epitheliopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinopathy proliferative	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Scleral haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ulcerative keratitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	69	(9.2)	92	10	26	(10.4)	35	11	95	(9.5)	127	10
Pruritus	6	(0.8)	8	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	9	1
Rash	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	7	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hyperkeratosis	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Skin ulcer	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	4	1	5	(0.5)	7	1
Actinic keratosis	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	2	1	5	(0.5)	6	0
Hyperhidrosis	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	2	1	5	(0.5)	6	0
Dry skin	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Eczema	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Ingrowing nail	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Lipohypertrophy	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Skin lesion	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Blister	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Alopecia	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Dermal cyst	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Dermatitis contact	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Diabetic foot	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Skin irritation	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Swelling face	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Urticaria	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Dermatitis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	2	1	2	(0.2)	3	0
Ecchymosis	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Erythema	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Neurodermatitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Psoriasis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Rash pruritic	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Stasis dermatitis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Acne	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chloasma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cold sweat	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dandruff	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Decubitus ulcer	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dermatitis allergic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Drug eruption	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eczema nummular	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hair growth abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipodystrophy acquired	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mechanical urticaria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Miliaria	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nail discolouration	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nail ridging	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Precancerous skin lesion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pruritus generalised	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Rash erythematous	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rash macular	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rosacea	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sebaceous hyperplasia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin burning sensation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin fissures	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Investigations	58	(7.7)	70	7	22	(8.8)	23	7	80	(8.0)	93	7
Weight increased	22	(2.9)	22	2	5	(2.0)	5	2	27	(2.7)	27	2
C-reactive protein increased	12	(1.6)	12	1	4	(1.6)	4	1	16	(1.6)	16	1
Blood pressure increased	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	7	1
Brain natriuretic peptide increased	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Haemoglobin decreased	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Blood cholesterol increased	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Blood creatine phosphokinase increased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Blood creatinine increased	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Blood testosterone decreased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Blood urine present	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Haematocrit decreased	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Aortic bruit	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood bilirubin abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood iron decreased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Blood mercury abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood triglycerides abnormal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Blood triglycerides increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Body temperature increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac murmur	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Carotid bruit	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram QRS complex prolonged	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram ST-T segment depression	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram T wave abnormal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eosinophil count increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastric pH decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Glycosylated haemoglobin increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatitis A antibody positive	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Liver function test abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Red blood cell count decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Red blood cells urine positive	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Weight decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	57	(7.6)	67	7	13	(5.2)	15	5	70	(7.0)	82	6
Hypertension	33	(4.4)	40	4	10	(4.0)	11	3	43	(4.3)	51	4
Hypotension	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Haematoma	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Peripheral venous disease	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Angiosclerosis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hot flush	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Intermittent claudication	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Varicose vein	2	(0.3)	2	0	0		0	0	2	(0.2)	2	0
Post thrombotic syndrome	1	(0.1)	2	0	0		0	0	1	(0.1)	2	0
Arteriosclerosis	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Blood pressure inadequately controlled	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Flushing	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Hypertensive angiopathy	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Lymphoedema	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Orthostatic hypotension	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Peripheral vascular disorder	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Phlebitis	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Phlebitis superficial	1	(0.1)	1	0	0		0	0	1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	48	(6.4)	52	5	14	(5.6)	16	5	62	(6.2)	68	5
Hyperlipidaemia	10	(1.3)	10	1	1	(0.4)	1	0	11	(1.1)	11	1
Hypercholesterolaemia	3	(0.4)	3	0	4	(1.6)	4	1	7	(0.7)	7	1
Vitamin D deficiency	6	(0.8)	6	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	7	1
Obesity	4	(0.5)	4	0	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	0
Gout	5	(0.7)	5	1	0		0	0	5	(0.5)	5	0
Dyslipidaemia	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Fluid retention	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Decreased appetite	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Hyperkalaemia	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Hyperuricaemia	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Hypokalaemia	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Hypertriglyceridaemia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Fluid overload	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hyperglycaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypernatraemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypomagnesaemia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Iron deficiency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lactose intolerance	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Overweight	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B complex deficiency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin B12 deficiency	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	32	(4.2)	38	4	12	(4.8)	18	6	44	(4.4)	56	4
Palpitations	9	(1.2)	10	1	2	(0.8)	2	1	11	(1.1)	12	1
Coronary artery disease	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	7	1
Atrial fibrillation	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Angina pectoris	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	3	1	3	(0.3)	4	0
Cardiac failure congestive	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Diastolic dysfunction	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Ventricular extrasystoles	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Angina unstable	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Atrioventricular block first degree	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Cardiac flutter	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Myocardial ischaemia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Sinus bradycardia	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Aortic valve incompetence	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Arteriosclerosis coronary artery	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac valve disease	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiomyopathy	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypertensive cardiomyopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Left ventricular dysfunction	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pericardial effusion	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Tachycardia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ventricular hypokinesia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wolff-Parkinson-White syndrome	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	32	(4.2)	44	5	10	(4.0)	14	4	42	(4.2)	58	5
Depression	11	(1.5)	11	1	2	(0.8)	2	1	13	(1.3)	13	1
Stress	6	(0.8)	7	1	4	(1.6)	6	2	10	(1.0)	13	1
Anxiety	8	(1.1)	9	1	2	(0.8)	2	1	10	(1.0)	11	1
Insomnia	7	(0.9)	7	1	3	(1.2)	3	1	10	(1.0)	10	1
Depressive symptom	1	(0.1)	3	0	0				1	(0.1)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Enuresis	1	(0.1)	3	0	0				1	(0.1)	3	0
Adjustment disorder with depressed mood	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Agitation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Grief reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Libido decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Panic attack	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	28	(3.7)	35	4	11	(4.4)	14	4	39	(3.9)	49	4
Nephrolithiasis	8	(1.1)	9	1	1	(0.4)	1	0	9	(0.9)	10	1
Haematuria	6	(0.8)	7	1	2	(0.8)	2	1	8	(0.8)	9	1
Pollakiuria	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Proteinuria	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Diabetic nephropathy	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Dysuria	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Hydronephrosis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Microalbuminuria	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Renal cyst	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Renal failure	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Urinary incontinence	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Urine flow decreased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Albuminuria	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Intercapillary glomerulosclerosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ketonuria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nephropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Polyuria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Strangury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	22	(2.9)	24	3	8	(3.2)	8	2	30	(3.0)	32	3
Vertigo	10	(1.3)	10	1	2	(0.8)	2	1	12	(1.2)	12	1
Ear pain	4	(0.5)	4	0	3	(1.2)	3	1	7	(0.7)	7	1
Hypoacusis	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Tinnitus	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Vertigo positional	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Cerumen impaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Deafness neurosensory	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	18	(2.4)	18	2	5	(2.0)	5	2	23	(2.3)	23	2
Anaemia	13	(1.7)	13	1	3	(1.2)	3	1	16	(1.6)	16	1
Eosinophilia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypochromasia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Iron deficiency anaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Leukocytosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lymphadenopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thrombocytopenia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thrombocytosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Reproductive system and breast disorders	14	(1.9)	18	2	5	(2.0)	6	2	19	(1.9)	24	2
Erectile dysfunction	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Vulvovaginal pruritus	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Metrorrhagia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Prostatitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Prostatomegaly	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Uterine polyp	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Atrophic vulvovaginitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Breast cyst	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervical polyp	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endometrial thickening	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pelvic pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vaginal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vulvovaginal pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	12	(1.6)	12	1	7	(2.8)	8	2	19	(1.9)	20	2
Acrochordon	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	3	1	4	(0.4)	5	0
Lipoma	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Colon adenoma	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Skin papilloma	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Benign lung neoplasm	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Bone cancer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Lymphoproliferative disorder	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Melanocytic naevus	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Myeloid leukaemia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Polycythaemia vera	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Seborrhoeic keratosis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Uterine leiomyoma	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Immune system disorders	11 (1.5)		11	1	3 (1.2)		3	1	14 (1.4)		14	1
Seasonal allergy	6 (0.8)		6	1	2 (0.8)		2	1	8 (0.8)		8	1
Hypersensitivity	5 (0.7)		5	1	1 (0.4)		1	0	6 (0.6)		6	0
Hepatobiliary disorders	6 (0.8)		8	1	4 (1.6)		4	1	10 (1.0)		12	1
Hepatic steatosis	2 (0.3)		2	0	2 (0.8)		2	1	4 (0.4)		4	0
Cholelithiasis	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Biliary colic	1 (0.1)		2	0	0				1 (0.1)		2	0
Chronic hepatitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gallbladder polyp	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Hepatitis acute	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Jaundice	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Surgical and medical procedures	8 (1.1)		12	1	1 (0.4)		1	0	9 (0.9)		13	1
Tooth extraction	3 (0.4)		4	0	0				3 (0.3)		4	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cataract operation	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Coronary angioplasty	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Coronary arterial stent insertion	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dental implantation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Finger repair operation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mole excision	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocrine disorders	6	(0.8)	6	1	2	(0.8)	2	1	8	(0.8)	8	1
Hypothyroidism	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Hypogonadism	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Goitre	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thyroid mass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Congenital, familial and genetic disorders	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Corneal dystrophy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hamartoma	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vascular malformation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-J.3.3: Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	34				36				70			
PYE	15.22				16.35				31.57			
Events	18 (52.9)		35	230	15 (41.7)		50	306	33 (47.1)		85	269
Infections and infestations	6 (17.6)		7	46	8 (22.2)		9	55	14 (20.0)		16	51
Nasopharyngitis	5 (14.7)		6	39	4 (11.1)		5	31	9 (12.9)		11	35
Bronchitis	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Erysipelas	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Onychomycosis	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Tonsillitis	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Upper respiratory tract infection	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Gastrointestinal disorders	4 (11.8)		7	46	5 (13.9)		10	61	9 (12.9)		17	54
Diarrhoea	1 (2.9)		1	7	2 (5.6)		2	12	3 (4.3)		3	10
Nausea	2 (5.9)		2	13	1 (2.8)		1	6	3 (4.3)		3	10
Toothache	1 (2.9)		2	13	1 (2.8)		1	6	2 (2.9)		3	10
Constipation	1 (2.9)		1	7	1 (2.8)		1	6	2 (2.9)		2	6
Vomiting	1 (2.9)		1	7	1 (2.8)		1	6	2 (2.9)		2	6
Abdominal pain	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Abdominal pain upper	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Dyspepsia	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Flatulence	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Injury, poisoning and procedural complications	4 (11.8)		5	33	4 (11.1)		8	49	8 (11.4)		13	41
Incorrect dose administered	2 (5.9)		3	20	4 (11.1)		6	37	6 (8.6)		9	29
Injury	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Ligament sprain	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Limb injury	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Traumatic haematoma	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (11.8)		4	26	3 (8.3)		6	37	7 (10.0)		10	32
Pain in extremity	2 (5.9)		2	13	3 (8.3)		4	24	5 (7.1)		6	19
Muscle spasms	2 (5.9)		2	13	1 (2.8)		1	6	3 (4.3)		3	10
Muscle contracture	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Nervous system disorders	0				5 (13.9)		6	37	5 (7.1)		6	19
Dizziness	0				3 (8.3)		3	18	3 (4.3)		3	10
Headache	0				3 (8.3)		3	18	3 (4.3)		3	10
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (11.8)		4	26	1 (2.8)		1	6	5 (7.1)		5	16
Epistaxis	2 (5.9)		2	13	0				2 (2.9)		2	6
Cough	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Oropharyngeal pain	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Rales	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
General disorders and administration site conditions	1 (2.9)		1	7	3 (8.3)		3	18	4 (5.7)		4	13
Asthenia	1 (2.9)		1	7	1 (2.8)		1	6	2 (2.9)		2	6
Injection site haematoma	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Pyrexia	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Skin and subcutaneous tissue disorders	0				2 (5.6)		4	24	2 (2.9)		4	13
Alopecia	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Erythema	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Pruritus	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Swelling face	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Eye disorders	2 (5.9)		2	13	0				2 (2.9)		2	6
Blepharitis	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Maculopathy	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Metabolism and nutrition disorders	2 (5.9)		2	13	0				2 (2.9)		2	6
Dyslipidaemia	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Increased appetite	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Psychiatric disorders	2	(5.9)	2	13	0				2	(2.9)	2	6
Depression	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Insomnia	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Ear and labyrinth disorders	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Vertigo	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Investigations	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Transaminases increased	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Renal and urinary disorders	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Pollakiuria	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Vascular disorders	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Hypertension	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-J.3.4: Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Mild Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	279				277				556			
PYE	160.70				161.19				321.89			
Events	115	(41.2)	275	171.13	139	(50.2)	340	210.93	254	(45.7)	615	191.06
Infections and infestations	52	(18.6)	76	47.29	65	(23.5)	83	51.49	117	(21.0)	159	49.40
Nasopharyngitis	16	(5.7)	17	10.58	18	(6.5)	22	13.65	34	(6.1)	39	12.12
Upper respiratory tract infection	11	(3.9)	16	9.96	11	(4.0)	11	6.82	22	(4.0)	27	8.39
Bronchitis	6	(2.2)	6	3.73	6	(2.2)	6	3.72	12	(2.2)	12	3.73
Sinusitis	4	(1.4)	5	3.11	8	(2.9)	8	4.96	12	(2.2)	13	4.04
Urinary tract infection	6	(2.2)	8	4.98	4	(1.4)	5	3.10	10	(1.8)	13	4.04
Gastroenteritis viral	2	(0.7)	3	1.87	6	(2.2)	6	3.72	8	(1.4)	9	2.80
Influenza	4	(1.4)	4	2.49	0		0		4	(0.7)	4	1.24
Diverticulitis	2	(0.7)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	3	0.93
Tooth abscess	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Viral upper respiratory tract infection	2	(0.7)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	3	0.93
Acute sinusitis	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Cellulitis	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Conjunctivitis	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Herpes zoster	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Pharyngitis	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Viral infection	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Vulvovaginal mycotic infection	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Abscess limb	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Blister infected	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Cystitis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Mild Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary -
Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ear infection	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Fungal infection	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Gastroenteritis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Hordeolum	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Laryngitis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Oesophageal candidiasis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Otitis externa	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Post procedural infection	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Postoperative wound infection	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Pulpitis dental	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Rash pustular	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Respiratory tract infection	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Respiratory tract infection viral	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Tooth infection	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vaginal infection	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vulvovaginal candidiasis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Gastrointestinal disorders	29 (10.4)		37	23.02	34 (12.3)		49	30.40	63 (11.3)		86	26.72
Diarrhoea	7 (2.5)		7	4.36	13 (4.7)		14	8.69	20 (3.6)		21	6.52
Nausea	7 (2.5)		7	4.36	9 (3.2)		10	6.20	16 (2.9)		17	5.28
Constipation	8 (2.9)		8	4.98	4 (1.4)		4	2.48	12 (2.2)		12	3.73
Dyspepsia	2 (0.7)		2	1.24	3 (1.1)		3	1.86	5 (0.9)		5	1.55
Abdominal pain upper	3 (1.1)		3	1.87	1 (0.4)		1	0.62	4 (0.7)		4	1.24
Haemorrhoids	3 (1.1)		3	1.87	1 (0.4)		1	0.62	4 (0.7)		4	1.24
Vomiting	0		0		3 (1.1)		3	1.86	3 (0.5)		3	0.93
Abdominal distension	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Dental caries	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Mild Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary -
Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Diverticulum	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Gastrooesophageal reflux disease	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Large intestine polyp	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Toothache	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Aphthous ulcer	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Dry mouth	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Flatulence	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Gastric dilatation	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Gastric polyps	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Gingival pain	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Intra-abdominal haematoma	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Pancreatitis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19	(6.8)	22	13.69	30	(10.8)	35	21.71	49	(8.8)	57	17.71
Back pain	2	(0.7)	2	1.24	8	(2.9)	8	4.96	10	(1.8)	10	3.11
Muscle spasms	3	(1.1)	4	2.49	6	(2.2)	6	3.72	9	(1.6)	10	3.11
Arthralgia	2	(0.7)	2	1.24	4	(1.4)	4	2.48	6	(1.1)	6	1.86
Myalgia	3	(1.1)	3	1.87	1	(0.4)	1	0.62	4	(0.7)	4	1.24
Pain in extremity	4	(1.4)	4	2.49	0		0		4	(0.7)	4	1.24
Joint swelling	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Arthritis	2	(0.7)	2	1.24	0		0		2	(0.4)	2	0.62
Musculoskeletal chest pain	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Osteoarthritis	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Rotator cuff syndrome	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Tendonitis	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Axillary mass	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Bursitis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Mild Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary -
Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Monarthrititis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Musculoskeletal discomfort	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Musculoskeletal pain	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Neck pain	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Osteopenia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Plantar fasciitis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Soft tissue mass	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Tendon disorder	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Nervous system disorders	20 (7.2)		23	14.31	21 (7.6)		24	14.89	41 (7.4)		47	14.60
Headache	10 (3.6)		11	6.85	8 (2.9)		8	4.96	18 (3.2)		19	5.90
Dizziness	3 (1.1)		3	1.87	6 (2.2)		6	3.72	9 (1.6)		9	2.80
Diabetic neuropathy	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.7)		2	1.24	3 (0.5)		3	0.93
Hypoesthesia	0		0		3 (1.1)		3	1.86	3 (0.5)		3	0.93
Paraesthesia	2 (0.7)		2	1.24	1 (0.4)		1	0.62	3 (0.5)		3	0.93
Amnesia	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Balance disorder	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Carpal tunnel syndrome	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Disturbance in attention	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Formication	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Nerve compression	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Neuropathy peripheral	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Sciatica	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Syncope	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Tremor	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (5.7)		18	11.20	22 (7.9)		28	17.37	38 (6.8)		46	14.29

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Mild Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary -
Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cough	8	(2.9)	8	4.98	12	(4.3)	12	7.44	20	(3.6)	20	6.21
Rhinitis allergic	2	(0.7)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	3	0.93
Sinus congestion	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Dyspnoea	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Epistaxis	0		0		2	(0.7)	4	2.48	2	(0.4)	4	1.24
Oropharyngeal pain	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Aspiration	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Chronic obstructive pulmonary disease	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Dyspnoea exertional	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Nasal congestion	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Oropharyngeal discomfort	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Pulmonary granuloma	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Pulmonary mass	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Respiratory disorder	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Rhinorrhoea	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Sleep apnoea syndrome	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Upper respiratory tract congestion	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Upper-airway cough syndrome	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
General disorders and administration site conditions	14	(5.0)	17	10.58	23	(8.3)	28	17.37	37	(6.7)	45	13.98
Oedema peripheral	1	(0.4)	1	0.62	6	(2.2)	6	3.72	7	(1.3)	7	2.17
Fatigue	2	(0.7)	2	1.24	4	(1.4)	4	2.48	6	(1.1)	6	1.86
Pyrexia	4	(1.4)	4	2.49	2	(0.7)	2	1.24	6	(1.1)	6	1.86
Injection site pain	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	3	1.86	3	(0.5)	4	1.24
Pain	2	(0.7)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	3	0.93
Peripheral swelling	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Mild Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary -
Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Asthenia	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Non-cardiac chest pain	0		0		2 (0.7)		3	1.86	2 (0.4)		3	0.93
Chest pain	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Chills	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Feeling hot	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hernia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hunger	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Injection site bruising	1 (0.4)		2	1.24	0		0		1 (0.2)		2	0.62
Injection site scar	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Local swelling	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Sluggishness	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vaccination site pain	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Injury, poisoning and procedural complications	13 (4.7)		15	9.33	16 (5.8)		18	11.17	29 (5.2)		33	10.25
Fall	3 (1.1)		3	1.87	4 (1.4)		4	2.48	7 (1.3)		7	2.17
Contusion	3 (1.1)		3	1.87	1 (0.4)		2	1.24	4 (0.7)		5	1.55
Ligament sprain	0		0		3 (1.1)		3	1.86	3 (0.5)		3	0.93
Arthropod bite	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Muscle strain	1 (0.4)		2	1.24	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		3	0.93
Thermal burn	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Drug dose omission	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Foot fracture	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Injury	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Joint injury	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Limb injury	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Post procedural constipation	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Post procedural haemorrhage	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Mild Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary -
Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Procedural pain	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Road traffic accident	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Skin abrasion	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vaccination complication	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Skin and subcutaneous tissue disorders	14 (5.0)		14	8.71	10 (3.6)		12	7.44	24 (4.3)		26	8.08
Rash	4 (1.4)		4	2.49	3 (1.1)		4	2.48	7 (1.3)		8	2.49
Dry skin	0		0		2 (0.7)		3	1.86	2 (0.4)		3	0.93
Hyperhidrosis	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62
Skin ulcer	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62
Actinic keratosis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Alopecia	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Blister	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Decubitus ulcer	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Dermal cyst	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Dermatitis contact	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Erythema	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Hyperkeratosis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Lipohypertrophy	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Pruritus generalised	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Urticaria	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Investigations	8 (2.9)		10	6.22	9 (3.2)		11	6.82	17 (3.1)		21	6.52
Weight increased	3 (1.1)		3	1.87	4 (1.4)		4	2.48	7 (1.3)		7	2.17
Prostatic specific antigen increased	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Blood calcium increased	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Blood creatinine increased	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Mild Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary -
Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg			IGlar				Total				
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Blood glucose decreased	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Blood potassium increased	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Blood pressure increased	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Blood testosterone decreased	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Electrocardiogram P wave abnormal	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Glomerular filtration rate decreased	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Glycosylated haemoglobin increased	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Occult blood positive	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Serum ferritin decreased	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Weight decreased	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cardiac disorders	2 (0.7)		2	1.24	12 (4.3)		12	7.44	14 (2.5)		14	4.35
Palpitations	0		0		4 (1.4)		4	2.48	4 (0.7)		4	1.24
Atrial fibrillation	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Tachycardia	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Angina pectoris	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Bradycardia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Cardiac failure congestive	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Defect conduction intraventricular	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Ventricular extrasystoles	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Ventricular tachycardia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Psychiatric disorders	5 (1.8)		7	4.36	8 (2.9)		8	4.96	13 (2.3)		15	4.66
Insomnia	2 (0.7)		2	1.24	4 (1.4)		4	2.48	6 (1.1)		6	1.86
Anxiety	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.7)		2	1.24	3 (0.5)		3	0.93
Depression	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Abnormal dreams	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Mild Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary -
Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Sleep disorder	1	(0.4)	3	1.87	0		0		1	(0.2)	3	0.93
Eye disorders	5	(1.8)	6	3.73	7	(2.5)	7	4.34	12	(2.2)	13	4.04
Vision blurred	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Blepharitis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Cataract	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Conjunctivitis allergic	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Dry eye	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Eye allergy	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Eye haemorrhage	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Eye pain	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Eyelid ptosis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Lacrimation increased	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Retinal aneurysm	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Metabolism and nutrition disorders	5	(1.8)	5	3.11	6	(2.2)	6	3.72	11	(2.0)	11	3.42
Decreased appetite	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	4	1.24
Gout	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Hypercholesterolaemia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Hyperkalaemia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Hypokalaemia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Increased appetite	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Iron deficiency	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Obesity	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Ear and labyrinth disorders	6	(2.2)	6	3.73	3	(1.1)	4	2.48	9	(1.6)	10	3.11
Vertigo	4	(1.4)	4	2.49	1	(0.4)	1	0.62	5	(0.9)	5	1.55

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Mild Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary -
Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg			IGlar				Total				
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ear pain	2	(0.7)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	3	0.93
Deafness neurosensory	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Tinnitus	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Vascular disorders	4	(1.4)	4	2.49	3	(1.1)	3	1.86	7	(1.3)	7	2.17
Haematoma	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Hot flush	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Bleeding varicose vein	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Hypertension	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Hypotension	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Blood and lymphatic system disorders	3	(1.1)	3	1.87	2	(0.7)	2	1.24	5	(0.9)	5	1.55
Anaemia	2	(0.7)	2	1.24	0		0		2	(0.4)	2	0.62
Iron deficiency anaemia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Leukocytosis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Lymphadenitis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	4	1.24
Seborrhoeic keratosis	2	(0.7)	2	1.24	0		0		2	(0.4)	2	0.62
Oral fibroma	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Pituitary tumour benign	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Renal and urinary disorders	4	(1.4)	4	2.49	0		0		4	(0.7)	4	1.24
Dysuria	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Microalbuminuria	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Urinary incontinence	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Mild Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary -
Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Urinary retention	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Reproductive system and breast disorders	0		0		3	(1.1)	4	2.48	3	(0.5)	4	1.24
Breast pain	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Erectile dysfunction	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Galactorrhoea	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Prostatitis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Endocrine disorders	2	(0.7)	2	1.24	0		0		2	(0.4)	2	0.62
Hypogonadism male	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Hypothyroidism	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Social circumstances	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Denture wearer	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Postmenopause	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Congenital, familial and genetic disorders	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Transitional vertebrae	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Hepatobiliary disorders	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Cholelithiasis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Immune system disorders	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Hypersensitivity	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Surgical and medical procedures	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Tooth extraction	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

Anhang 4-J.4: Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „moderat“

Anhang 4-J.4.1: Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	670.67				228.84				899.51			
Events	322 (42.8)				796 119				438 (43.6) 1077 120			
Infections and infestations	128 (17.0)				182 27				174 (17.3) 249 28			
Upper respiratory tract infection	24 (3.2)				27 4				32 (3.2) 37 4			
Bronchitis	17 (2.3)				18 3				24 (2.4) 27 3			
Sinusitis	14 (1.9)				18 3				18 (1.8) 22 2			
Influenza	11 (1.5)				11 2				18 (1.8) 20 2			
Nasopharyngitis	12 (1.6)				16 2				16 (1.6) 20 2			
Gastroenteritis	8 (1.1)				8 1				13 (1.3) 13 1			
Urinary tract infection	8 (1.1)				9 1				10 (1.0) 11 1			
Pneumonia	8 (1.1)				8 1				9 (0.9) 9 1			
Viral infection	5 (0.7)				5 1				7 (0.7) 7 1			
Gastroenteritis viral	5 (0.7)				5 1				6 (0.6) 6 1			
Pharyngitis	4 (0.5)				4 1				5 (0.5) 5 1			
Tooth abscess	4 (0.5)				4 1				5 (0.5) 5 1			
Cellulitis	3 (0.4)				3 0				4 (0.4) 4 0			
Fungal infection	2 (0.3)				2 0				3 (0.3) 3 0			
Respiratory tract infection	3 (0.4)				3 0				3 (0.3) 3 0			
Infusion site infection	2 (0.3)				3 0				2 (0.2) 3 0			

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cystitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Folliculitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Furuncle	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Herpes zoster	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Kidney infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Laryngitis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Lower respiratory tract infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Otitis media	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Pyelonephritis acute	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Rhinitis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Tonsillitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Tooth infection	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Vulvovaginal mycotic infection	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Abscess limb	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Atypical pneumonia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Candida infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Carbuncle	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Conjunctivitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gingival abscess	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gingivitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Helicobacter infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Labyrinthitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Localised infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lymph gland infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mastoiditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nail infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteomyelitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Parotitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pharyngitis streptococcal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia bacterial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia klebsiella	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis chronic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin candida	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tracheitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tracheobronchitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vulvovaginal candidiasis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound infection staphylococcal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	77	(10.2)	99	15	36	(14.3)	47	21	113	(11.3)	146	16
Back pain	12	(1.6)	13	2	11	(4.4)	11	5	23	(2.3)	24	3
Arthralgia	13	(1.7)	15	2	8	(3.2)	9	4	21	(2.1)	24	3
Pain in extremity	12	(1.6)	13	2	5	(2.0)	5	2	17	(1.7)	18	2

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Musculoskeletal pain	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	7	1
Myalgia	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	1
Tendonitis	2	(0.3)	2	0	4	(1.6)	4	2	6	(0.6)	6	1
Bursitis	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Osteoarthritis	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	1
Trigger finger	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	1
Arthritis	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Musculoskeletal chest pain	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Fibromyalgia	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Muscle spasms	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Neck pain	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Rotator cuff syndrome	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Joint stiffness	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Rheumatoid arthritis	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Synovial cyst	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Exostosis	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Costochondritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diabetic arthropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Flank pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Joint swelling	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Limb discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metatarsalgia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Mobility decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle tightness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Muscular weakness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal stiffness	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Neuropathic arthropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteonecrosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Periarthritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Plantar fasciitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sacroiliitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal osteoarthritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Tendon pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	57	(7.6)	88	13	26	(10.4)	36	16	83	(8.3)	124	14
Diarrhoea	13	(1.7)	15	2	6	(2.4)	7	3	19	(1.9)	22	2
Vomiting	9	(1.2)	13	2	3	(1.2)	6	3	12	(1.2)	19	2
Abdominal pain upper	8	(1.1)	12	2	2	(0.8)	2	1	10	(1.0)	14	2
Nausea	6	(0.8)	6	1	4	(1.6)	4	2	10	(1.0)	10	1
Abdominal pain	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	7	1
Toothache	4	(0.5)	4	1	3	(1.2)	3	1	7	(0.7)	7	1
Dyspepsia	6	(0.8)	6	1	0				6	(0.6)	6	1
Gastroesophageal reflux disease	2	(0.3)	2	0	4	(1.6)	4	2	6	(0.6)	6	1
Food poisoning	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Abdominal discomfort	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Impaired gastric emptying	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Abdominal distension	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Gastritis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Haematochezia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Dental caries	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0
Colitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Constipation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry mouth	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Erosive oesophagitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Flatulence	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastric disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastric ulcer	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gingival pain	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hiatus hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ileus paralytic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Proctalgia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Salivary gland mass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	57	(7.6)	69	10	20	(8.0)	25	11	77	(7.7)	94	10
Headache	20	(2.7)	24	4	3	(1.2)	3	1	23	(2.3)	27	3
Neuropathy peripheral	6	(0.8)	6	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	7	1
Sciatica	6	(0.8)	7	1	0				6	(0.6)	7	1

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypoaesthesia	3	(0.4)	3	0	3	(1.2)	3	1	6	(0.6)	6	1
Migraine	1	(0.1)	3	0	4	(1.6)	5	2	5	(0.5)	8	1
Dizziness	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Diabetic neuropathy	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Paraesthesia	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Tremor	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Sinus headache	1	(0.1)	2	0	1	(0.4)	2	1	2	(0.2)	4	0
Carpal tunnel syndrome	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Lethargy	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Carotid artery occlusion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carotid artery stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebral haematoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervicobrachial syndrome	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Facial nerve disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Facial paralysis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemic unconsciousness	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Memory impairment	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neuralgia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Restless legs syndrome	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal cord compression	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Syncope	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vlith nerve paralysis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vertebrobasilar insufficiency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injury, poisoning and procedural complications	60	(8.0)	71	11	14	(5.6)	16	7	74	(7.4)	87	10
Wrong drug administered	19	(2.5)	20	3	1	(0.4)	1	0	20	(2.0)	21	2
Muscle strain	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	7	1
Procedural pain	4	(0.5)	5	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	6	1
Contusion	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Meniscus injury	2	(0.3)	2	0	3	(1.2)	3	1	5	(0.5)	5	1
Foot fracture	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Laceration	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Ligament sprain	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Rib fracture	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Fall	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Ligament injury	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Road traffic accident	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Epicondylitis	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Ankle fracture	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Arthropod bite	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chest injury	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Contrast media reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dislocation of vertebra	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Drug dose omission	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hip fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Humerus fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incorrect dose administered	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Joint injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Limb injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lip injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post-traumatic pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Radius fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin abrasion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Soft tissue injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tooth fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wrist fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	38	(5.0)	46	7	11	(4.4)	12	5	49	(4.9)	58	6
Oedema peripheral	9	(1.2)	10	1	2	(0.8)	2	1	11	(1.1)	12	1
Fatigue	7	(0.9)	7	1	4	(1.6)	4	2	11	(1.1)	11	1
Pyrexia	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Influenza like illness	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Oedema	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Peripheral swelling	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Asthenia	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Chest discomfort	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Non-cardiac chest pain	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Pain	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Chest pain	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Complication associated with device	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hunger	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site bruising	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site nodule	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Malaise	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ulcer haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	31	(4.1)	38	6	14	(5.6)	17	7	45	(4.5)	55	6
Cough	9	(1.2)	10	1	5	(2.0)	5	2	14	(1.4)	15	2
Dyspnoea	5	(0.7)	6	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	7	1
Chronic obstructive pulmonary disease	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Dyspnoea exertional	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Oropharyngeal pain	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Asthma	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Respiratory tract congestion	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Sleep apnoea syndrome	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Rhinitis allergic	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Acute pulmonary oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acute respiratory failure	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Allergic sinusitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoxia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lung disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nasal congestion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Paranasal sinus discomfort	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Productive cough	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pulmonary congestion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus congestion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	20	(2.7)	21	3	10	(4.0)	11	5	30	(3.0)	32	4
Hypertension	14	(1.9)	14	2	3	(1.2)	3	1	17	(1.7)	17	2
Peripheral vascular disorder	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Peripheral arterial occlusive disease	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	2	1	2	(0.2)	3	0
Aortic dilatation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Aortic stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hot flush	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypotension	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Intermittent claudication	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lymphoedema	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Poor peripheral circulation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Varicose ulceration	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	26	(3.5)	30	4	3	(1.2)	3	1	29	(2.9)	33	4
Skin ulcer	5	(0.7)	5	1	0				5	(0.5)	5	1
Rash	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Cold sweat	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Hyperkeratosis	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Dermatitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Dermatitis contact	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Hyperhidrosis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Pruritus	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Rash pruritic	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Blister	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Decubitus ulcer	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dermatitis papillaris capillitii	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry skin	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eczema nummular	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ingrowing nail	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipohypertrophy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Swelling face	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urticaria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Investigations	21	(2.8)	26	4	6	(2.4)	7	3	27	(2.7)	33	4
Weight increased	7	(0.9)	7	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	8	1
C-reactive protein increased	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Blood pressure increased	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Liver function test increased	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Haemoglobin decreased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Amylase increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood cholesterol increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood creatinine increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood iron decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood testosterone decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood triglycerides increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Electrocardiogram repolarisation abnormality	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematocrit decreased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Haematology test abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipase increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oxygen saturation decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin D decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Weight decreased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye disorders	17	(2.3)	18	3	8	(3.2)	9	4	25	(2.5)	27	3
Cataract	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	1
Diabetic retinopathy	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Glaucoma	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Macular oedema	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Vision blurred	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Eye haemorrhage	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0
Diplopia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry eye	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye swelling	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Maculopathy	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Refraction disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal detachment	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal haemorrhage	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Retinopathy	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vitreous floaters	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	17	(2.3)	18	3	6	(2.4)	7	3	23	(2.3)	25	3
Myocardial ischaemia	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Angina unstable	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Cardiac failure	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Coronary artery disease	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Angina pectoris	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Atrial fibrillation	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Ischaemic cardiomyopathy	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Supraventricular tachycardia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Acute myocardial infarction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coronary artery occlusion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coronary artery stenosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Tachycardia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	18	(2.4)	24	4	4	(1.6)	4	2	22	(2.2)	28	3
Anxiety	5	(0.7)	6	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	7	1
Insomnia	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Depression	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Stress	2	(0.3)	4	1	0				2	(0.2)	4	0
Confusional state	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Adjustment disorder with depressed mood	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Agitation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Alcohol abuse	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anxiety disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Depressive symptom	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eating disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Irritability	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Sleep disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	17	(2.3)	18	3	4	(1.6)	4	2	21	(2.1)	22	2
Hypoglycaemia	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gout	1	(0.1)	2	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	3	0
Decreased appetite	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Hypercholesterolaemia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hyperglycaemia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hyperlipidaemia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hypokalaemia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperkalaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Increased appetite	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitamin D deficiency	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	13	(1.7)	15	2	6	(2.4)	6	3	19	(1.9)	21	2
Nephrolithiasis	3	(0.4)	3	0	3	(1.2)	3	1	6	(0.6)	6	1
Dysuria	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Proteinuria	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Acute kidney injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acute prerenal failure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chromaturia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematuria	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hydronephrosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Micturition urgency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nephrosclerosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pollakiuria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ureterolithiasis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Urethral stenosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Urine flow decreased	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Reproductive system and breast disorders	8 (1.1)		9	1	1 (0.4)		2	1	9 (0.9)		11	1
Prostatitis	2 (0.3)		3	0	0				2 (0.2)		3	0
Erectile dysfunction	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Menorrhagia	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Balanoposthitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Breast pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Dysmenorrhoea	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Menopausal symptoms	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Immune system disorders	4 (0.5)		4	1	3 (1.2)		3	1	7 (0.7)		7	1
Seasonal allergy	1 (0.1)		1	0	2 (0.8)		2	1	3 (0.3)		3	0
Drug hypersensitivity	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Hypersensitivity	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Multiple allergies	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (0.7)		5	1	1 (0.4)		1	0	6 (0.6)		6	1
Carcinoid tumour of the stomach	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Enchondromatosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Invasive ductal breast carcinoma	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Lipoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Penile cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Seborrhoeic keratosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	4	(0.5)	4	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	1
Cholelithiasis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Biliary colic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cholecystitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hepatic steatosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Vertigo	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Deafness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vertigo positional	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Cataract operation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cyst removal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Finger amputation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Blood and lymphatic system disorders	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Increased tendency to bruise	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lymphadenitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Congenital, familial and genetic disorders	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Corneal dystrophy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hereditary motor and sensory neuropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocrine disorders	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hyperthyroidism	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thyroid mass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Social circumstances	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dental prosthesis user	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-J.4.2: Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	948.09				322.47				1270.56			
Events	350 (46.5)		1069	113	135 (53.8)		379	118	485 (48.3)		1448	114
Infections and infestations	161 (21.4)		265	28	53 (21.1)		94	29	214 (21.3)		359	28
Upper respiratory tract infection	27 (3.6)		31	3	12 (4.8)		18	6	39 (3.9)		49	4
Bronchitis	26 (3.5)		32	3	8 (3.2)		10	3	34 (3.4)		42	3
Sinusitis	22 (2.9)		27	3	7 (2.8)		9	3	29 (2.9)		36	3
Influenza	17 (2.3)		18	2	9 (3.6)		11	3	26 (2.6)		29	2
Nasopharyngitis	18 (2.4)		25	3	5 (2.0)		5	2	23 (2.3)		30	2
Gastroenteritis	13 (1.7)		15	2	7 (2.8)		7	2	20 (2.0)		22	2
Pneumonia	12 (1.6)		12	1	3 (1.2)		3	1	15 (1.5)		15	1
Urinary tract infection	9 (1.2)		10	1	4 (1.6)		4	1	13 (1.3)		14	1
Viral infection	6 (0.8)		6	1	2 (0.8)		3	1	8 (0.8)		9	1
Gastroenteritis viral	7 (0.9)		7	1	1 (0.4)		1	0	8 (0.8)		8	1
Pharyngitis	4 (0.5)		4	0	1 (0.4)		1	0	5 (0.5)		5	0
Tooth abscess	4 (0.5)		4	0	1 (0.4)		1	0	5 (0.5)		5	0
Tooth infection	5 (0.7)		5	1	0		0		5 (0.5)		5	0
Cellulitis	3 (0.4)		4	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		5	0
Herpes zoster	3 (0.4)		3	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		4	0
Respiratory tract infection	4 (0.5)		4	0	0		0		4 (0.4)		4	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Rhinitis	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Folliculitis	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Fungal infection	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Vulvovaginal mycotic infection	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Infusion site infection	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Pyelonephritis chronic	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Cystitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Furuncle	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Gingivitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Kidney infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Laryngitis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Lower respiratory tract infection	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Otitis media	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Pyelonephritis acute	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Tonsillitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Wound infection	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Abscess limb	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Atypical pneumonia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchitis bacterial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchitis viral	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Candida infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Carbuncle	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cholecystitis infective	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Conjunctivitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diverticulitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Erysipelas	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Genital herpes	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gingival abscess	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Helicobacter infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incision site infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Labyrinthitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Localised infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lymph gland infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mastoiditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nail infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Onychomycosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oral infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteomyelitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Parotitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pharyngitis streptococcal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia bacterial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia klebsiella	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Postoperative wound infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory tract infection viral	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin candida	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Skin infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Staphylococcal infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tracheitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tracheobronchitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Viral diarrhoea	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Viral sinusitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vulvovaginal candidiasis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound infection staphylococcal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	88	(11.7)	130	14	42	(16.7)	58	18	130	(12.9)	188	15
Back pain	16	(2.1)	17	2	13	(5.2)	14	4	29	(2.9)	31	2
Arthralgia	18	(2.4)	20	2	10	(4.0)	11	3	28	(2.8)	31	2
Pain in extremity	14	(1.9)	16	2	6	(2.4)	6	2	20	(2.0)	22	2
Musculoskeletal pain	5	(0.7)	5	1	3	(1.2)	3	1	8	(0.8)	8	1
Tendonitis	3	(0.4)	3	0	4	(1.6)	4	1	7	(0.7)	7	1
Arthritis	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Bursitis	4	(0.5)	4	0	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	0
Muscle spasms	6	(0.8)	6	1	0				6	(0.6)	6	0
Musculoskeletal chest pain	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Myalgia	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Trigger finger	4	(0.5)	4	0	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	0
Rotator cuff syndrome	5	(0.7)	6	1	0				5	(0.5)	6	0
Osteoarthritis	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Exostosis	2	(0.3)	3	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	5	0
Neck pain	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Fibromyalgia	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Joint stiffness	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Rheumatoid arthritis	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Synovial cyst	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Tendon pain	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Arthropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bone infarction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Costochondritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diabetic arthropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Flank pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Joint swelling	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Limb discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lumbar spinal stenosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Metatarsalgia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Mobility decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscle tightness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Muscular weakness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal stiffness	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Neuropathic arthropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteonecrosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteoporosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Periarthritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Plantar fasciitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sacroiliitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal column stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal osteoarthritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	71	(9.4)	121	13	30	(12.0)	48	15	101	(10.1)	169	13
Diarrhoea	18	(2.4)	21	2	9	(3.6)	11	3	27	(2.7)	32	3
Vomiting	12	(1.6)	17	2	5	(2.0)	9	3	17	(1.7)	26	2
Nausea	7	(0.9)	7	1	6	(2.4)	6	2	13	(1.3)	13	1
Abdominal pain upper	9	(1.2)	16	2	2	(0.8)	2	1	11	(1.1)	18	1
Abdominal pain	7	(0.9)	7	1	3	(1.2)	3	1	10	(1.0)	10	1
Dyspepsia	8	(1.1)	10	1	0				8	(0.8)	10	1
Toothache	5	(0.7)	5	1	3	(1.2)	3	1	8	(0.8)	8	1
Gastrooesophageal reflux disease	3	(0.4)	3	0	4	(1.6)	4	1	7	(0.7)	7	1
Abdominal discomfort	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Food poisoning	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Abdominal distension	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Constipation	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Gastritis	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Dental caries	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	2	1	2	(0.2)	3	0
Impaired gastric emptying	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Gastric ulcer	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Haematochezia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Large intestine polyp	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Abdominal pain lower	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Colitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry mouth	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Erosive oesophagitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Flatulence	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastric disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gingival pain	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hiatus hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ileus paralytic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mouth haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis acute	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Proctalgia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Salivary gland mass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	71	(9.4)	87	9	19	(7.6)	24	7	90	(9.0)	111	9
Wrong drug administered	21	(2.8)	23	2	1	(0.4)	1	0	22	(2.2)	24	2
Muscle strain	6	(0.8)	6	1	4	(1.6)	4	1	10	(1.0)	10	1
Meniscus injury	2	(0.3)	2	0	4	(1.6)	4	1	6	(0.6)	6	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Fall	4	(0.5)	6	1	1	(0.4)	2	1	5	(0.5)	8	1
Procedural pain	4	(0.5)	5	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	6	0
Contusion	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Foot fracture	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	0
Ligament sprain	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Laceration	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Rib fracture	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Road traffic accident	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Ankle fracture	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Incorrect dose administered	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Ligament injury	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Tooth fracture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Wrist fracture	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Epicondylitis	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Arthropod bite	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chest injury	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Contrast media reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Corneal abrasion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dislocation of vertebra	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Drug dose omission	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Fibula fracture	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hip fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Humerus fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Joint injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Limb injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lip injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lower limb fracture	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Muscle rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Post-traumatic pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Radius fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin abrasion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Soft tissue injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tendon rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Traumatic haematoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	63	(8.4)	82	9	24	(9.6)	33	10	87	(8.7)	115	9
Headache	21	(2.8)	25	3	5	(2.0)	5	2	26	(2.6)	30	2
Sciatica	7	(0.9)	9	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	10	1
Neuropathy peripheral	6	(0.8)	6	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	7	1
Hypoaesthesia	3	(0.4)	3	0	3	(1.2)	3	1	6	(0.6)	6	0
Migraine	1	(0.1)	5	1	4	(1.6)	5	2	5	(0.5)	10	1
Carpal tunnel syndrome	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	0
Dizziness	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Diabetic neuropathy	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Paraesthesia	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Tremor	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Sinus headache	1	(0.1)	2	0	1	(0.4)	2	1	2	(0.2)	4	0
Hypoglycaemic unconsciousness	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	2	1	2	(0.2)	3	0
Carotid artery stenosis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Lethargy	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Neuralgia	0				2	(0.8)	2	1	2	(0.2)	2	0
Transient ischaemic attack	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Carotid artery occlusion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cauda equina syndrome	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cerebral haematoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebral ischaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebrovascular accident	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cervicobrachial syndrome	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Facial nerve disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Facial paralysis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Memory impairment	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Presyncope	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Restless legs syndrome	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal cord compression	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Syncope	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vlith nerve paralysis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vertebrobasilar insufficiency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	41	(5.4)	58	6	16	(6.4)	23	7	57	(5.7)	81	6
Cough	14	(1.9)	19	2	6	(2.4)	7	2	20	(2.0)	26	2
Dyspnoea	5	(0.7)	7	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	9	1
Chronic obstructive pulmonary disease	4	(0.5)	4	0	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	0
Oropharyngeal pain	3	(0.4)	4	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	5	0
Asthma	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Dyspnoea exertional	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Respiratory tract congestion	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Nasal congestion	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Sinus congestion	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Sleep apnoea syndrome	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Rhinitis allergic	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Upper respiratory tract congestion	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Acute pulmonary oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acute respiratory failure	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Allergic sinusitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoxia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lung disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Paranasal sinus discomfort	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pleural effusion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Productive cough	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pulmonary congestion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory distress	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	45	(6.0)	55	6	12	(4.8)	19	6	57	(5.7)	74	6
Oedema peripheral	13	(1.7)	15	2	3	(1.2)	3	1	16	(1.6)	18	1
Fatigue	7	(0.9)	7	1	4	(1.6)	5	2	11	(1.1)	12	1
Pyrexia	5	(0.7)	5	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	6	0
Influenza like illness	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	3	1	4	(0.4)	6	0
Oedema	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Pain	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Peripheral swelling	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Asthenia	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Chest discomfort	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Chest pain	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Non-cardiac chest pain	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Adverse drug reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Complication associated with device	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hunger	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site bruising	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injection site nodule	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Malaise	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ulcer haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	25	(3.3)	34	4	14	(5.6)	15	5	39	(3.9)	49	4
Diabetic retinopathy	7	(0.9)	10	1	3	(1.2)	3	1	10	(1.0)	13	1
Cataract	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	0
Macular oedema	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Glaucoma	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Vision blurred	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Diplopia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Eye haemorrhage	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0
Blepharitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic retinal oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry eye	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eye pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye swelling	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Maculopathy	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ocular hyperaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Photophobia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Refraction disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal detachment	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Retinal haemorrhage	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Retinal oedema	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Retinopathy	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Retinopathy proliferative	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vitreous floaters	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitreous haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	26	(3.5)	29	3	12	(4.8)	13	4	38	(3.8)	42	3
Hypertension	19	(2.5)	21	2	4	(1.6)	4	1	23	(2.3)	25	2
Peripheral vascular disorder	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Peripheral arterial occlusive disease	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	2	1	2	(0.2)	3	0
Varicose ulceration	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Aortic dilatation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Aortic stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diastolic hypotension	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Haematoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hot flush	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypotension	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Intermittent claudication	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lymphoedema	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Poor peripheral circulation	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	30	(4.0)	35	4	3	(1.2)	3	1	33	(3.3)	38	3
Skin ulcer	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Hyperhidrosis	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Pruritus	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Rash	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Cold sweat	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Hyperkeratosis	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Dermatitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Dermatitis contact	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Rash pruritic	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Urticaria	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Blister	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Decubitus ulcer	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dermatitis allergic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatitis papillaris capillitii	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dry skin	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eczema nummular	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ingrowing nail	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipohypertrophy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin lesion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Swelling face	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	23	(3.1)	25	3	8	(3.2)	8	2	31	(3.1)	33	3
Hypoglycaemia	4	(0.5)	5	1	3	(1.2)	3	1	7	(0.7)	8	1
Decreased appetite	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hyperglycaemia	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Hypokalaemia	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Vitamin D deficiency	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Gout	1	(0.1)	2	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	3	0
Hypercholesterolaemia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hyperlipidaemia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Dehydration	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyslipidaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hyperkalaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypovolaemia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Increased appetite	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	23	(3.1)	28	3	7	(2.8)	8	2	30	(3.0)	36	3
Atrial fibrillation	4	(0.5)	5	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	6	0
Cardiac failure	4	(0.5)	4	0	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	5	0
Myocardial ischaemia	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Angina pectoris	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Angina unstable	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Coronary artery disease	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Acute myocardial infarction	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Ischaemic cardiomyopathy	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Supraventricular tachycardia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Atrioventricular block	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac failure congestive	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coronary artery occlusion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coronary artery stenosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pericarditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tachycardia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Investigations	21	(2.8)	28	3	8	(3.2)	10	3	29	(2.9)	38	3
Weight increased	7	(0.9)	7	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	8	1
C-reactive protein increased	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Blood pressure increased	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Liver function test increased	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Haemoglobin decreased	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Alanine aminotransferase increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Amylase increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Aspartate aminotransferase increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Blood cholesterol increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood creatinine increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood glucose increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood iron decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood testosterone decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood triglycerides increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Electrocardiogram repolarisation abnormality	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematocrit decreased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Haematology test abnormal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Heart rate increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lipase increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oxygen saturation decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vitamin D decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Weight decreased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	22	(2.9)	30	3	4	(1.6)	4	1	26	(2.6)	34	3
Insomnia	8	(1.1)	8	1	0				8	(0.8)	8	1
Anxiety	5	(0.7)	6	1	1	(0.4)	1	0	6	(0.6)	7	1
Depression	5	(0.7)	5	1	0				5	(0.5)	5	0
Stress	2	(0.3)	4	0	0				2	(0.2)	4	0
Confusional state	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Adjustment disorder with depressed mood	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Agitation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Alcohol abuse	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anxiety disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Depressive symptom	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Eating disorder	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Irritability	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Sleep disorder	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Renal and urinary disorders	15 (2.0)		17	2	6 (2.4)		6	2	21 (2.1)		23	2
Nephrolithiasis	4 (0.5)		4	0	3 (1.2)		3	1	7 (0.7)		7	1
Dysuria	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Haematuria	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Proteinuria	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Acute kidney injury	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Acute prerenal failure	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Chromaturia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hydronephrosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Micturition urgency	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Nephrosclerosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Pollakiuria	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Ureterolithiasis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Urethral stenosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Urine flow decreased	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Reproductive system and breast disorders	9 (1.2)		10	1	1 (0.4)		2	1	10 (1.0)		12	1
Prostatitis	2 (0.3)		3	0	0				2 (0.2)		3	0
Erectile dysfunction	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Menorrhagia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Balanoposthitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast enlargement	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dysmenorrhoea	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Menopausal symptoms	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	7	(0.9)	8	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	9	1
Cholelithiasis	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Biliary colic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cholecystitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cholecystitis acute	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gallbladder disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatic steatosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatomegaly	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7	(0.9)	7	1	1	(0.4)	1	0	8	(0.8)	8	1
Lipoma	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Seborrhoeic keratosis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Carcinoid tumour of the stomach	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Enchondromatosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Invasive ductal breast carcinoma	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Penile cancer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Ear and labyrinth disorders	5 (0.7)		5	1	2 (0.8)		2	1	7 (0.7)		7	1
Vertigo	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Deafness	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Ear pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Tinnitus	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Tympanic membrane disorder	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Vertigo positional	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Immune system disorders	4 (0.5)		4	0	3 (1.2)		3	1	7 (0.7)		7	1
Seasonal allergy	1 (0.1)		1	0	2 (0.8)		2	1	3 (0.3)		3	0
Drug hypersensitivity	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Hypersensitivity	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Multiple allergies	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Surgical and medical procedures	3 (0.4)		3	0	3 (1.2)		3	1	6 (0.6)		6	0
Cataract operation	1 (0.1)		1	0	2 (0.8)		2	1	3 (0.3)		3	0
Cyst removal	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Finger amputation	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Gastric bypass	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Blood and lymphatic system disorders	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Anaemia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Increased tendency to bruise	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lymphadenitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Congenital, familial and genetic disorders	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Corneal dystrophy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hereditary motor and sensory neuropathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocrine disorders	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hyperthyroidism	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Thyroid mass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Social circumstances	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dental prosthesis user	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-J.4.3: Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	34				36				70			
PYE	15.22				16.35				31.57			
Events	7 (20.6)		9	59	9 (25.0)		24	147	16 (22.9)		33	105
Infections and infestations	3 (8.8)		3	20	6 (16.7)		8	49	9 (12.9)		11	35
Upper respiratory tract infection	0				2 (5.6)		3	18	2 (2.9)		3	10
Abscess jaw	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Diverticulitis	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Gastroenteritis	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Herpes zoster	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Paronychia	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Pharyngotonsillitis	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Sinusitis	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Tooth infection	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Gastrointestinal disorders	1 (2.9)		1	7	4 (11.1)		4	24	5 (7.1)		5	16
Diarrhoea	1 (2.9)		1	7	2 (5.6)		2	12	3 (4.3)		3	10
Apical granuloma	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Nausea	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(5.9)	2	13	2	(5.6)	2	12	4	(5.7)	4	13
Musculoskeletal chest pain	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Pain in extremity	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Rotator cuff syndrome	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Spinal pain	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Nervous system disorders	1	(2.9)	1	7	2	(5.6)	2	12	3	(4.3)	3	10
Headache	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Neuralgia	1	(2.9)	1	7	0				1	(1.4)	1	3
Neuropathy peripheral	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
General disorders and administration site conditions	1	(2.9)	1	7	1	(2.8)	1	6	2	(2.9)	2	6
Injection site reaction	1	(2.9)	1	7	1	(2.8)	1	6	2	(2.9)	2	6
Investigations	0				2	(5.6)	2	12	2	(2.9)	2	6
Blood pressure decreased	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Body temperature increased	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Metabolism and nutrition disorders	0				1	(2.8)	2	12	1	(1.4)	2	6
Dyslipidaemia	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3
Hypoglycaemia	0				1	(2.8)	1	6	1	(1.4)	1	3

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ear and labyrinth disorders	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Vertigo	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Injury, poisoning and procedural complications	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Procedural pain	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Reproductive system and breast disorders	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Uterine haemorrhage	1 (2.9)		1	7	0				1 (1.4)		1	3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Oropharyngeal pain	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-J.4.4: Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Moderate Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	279				277				556			
PYE	160.70				161.19				321.89			
Events	98 (35.1)		222	138.15	103 (37.2)		271	168.12	201 (36.2)		493	153.16
Infections and infestations	47 (16.8)		67	41.69	46 (16.6)		67	41.57	93 (16.7)		134	41.63
Upper respiratory tract infection	5 (1.8)		5	3.11	10 (3.6)		11	6.82	15 (2.7)		16	4.97
Bronchitis	7 (2.5)		7	4.36	7 (2.5)		7	4.34	14 (2.5)		14	4.35
Sinusitis	6 (2.2)		7	4.36	7 (2.5)		7	4.34	13 (2.3)		14	4.35
Nasopharyngitis	6 (2.2)		6	3.73	6 (2.2)		6	3.72	12 (2.2)		12	3.73
Urinary tract infection	6 (2.2)		6	3.73	3 (1.1)		3	1.86	9 (1.6)		9	2.80
Localised infection	4 (1.4)		6	3.73	1 (0.4)		1	0.62	5 (0.9)		7	2.17
Acute sinusitis	2 (0.7)		2	1.24	2 (0.7)		2	1.24	4 (0.7)		4	1.24
Chikungunya virus infection	2 (0.7)		2	1.24	2 (0.7)		2	1.24	4 (0.7)		4	1.24
Gastroenteritis viral	1 (0.4)		1	0.62	3 (1.1)		3	1.86	4 (0.7)		4	1.24
Tooth abscess	4 (1.4)		4	2.49	0		0		4 (0.7)		4	1.24
Tooth infection	2 (0.7)		2	1.24	2 (0.7)		2	1.24	4 (0.7)		4	1.24
Viral infection	2 (0.7)		2	1.24	2 (0.7)		2	1.24	4 (0.7)		4	1.24
Gastroenteritis	2 (0.7)		2	1.24	1 (0.4)		1	0.62	3 (0.5)		3	0.93
Ear infection	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Fungal infection	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Influenza	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Kidney infection	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		2	1.24	2 (0.4)		3	0.93
Pharyngitis	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62
Pneumonia	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62
Vulvovaginal mycotic infection	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Moderate Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Abscess	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Cellulitis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Conjunctivitis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Diverticulitis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Gastrointestinal viral infection	0		0		1	(0.4)	2	1.24	1	(0.2)	2	0.62
Herpes zoster	1	(0.4)	2	1.24	0		0		1	(0.2)	2	0.62
Myringitis bullous	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Nail infection	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Onychomycosis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Oral infection	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Otitis media	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Paronychia	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Pharyngitis streptococcal	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Postoperative wound infection	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Rhinitis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Sepsis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Sialoadenitis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Vulvovaginitis trichomonal	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Musculoskeletal and connective tissue disorders	24	(8.6)	31	19.29	30	(10.8)	44	27.30	54	(9.7)	75	23.30
Back pain	6	(2.2)	7	4.36	4	(1.4)	4	2.48	10	(1.8)	11	3.42
Arthralgia	5	(1.8)	7	4.36	4	(1.4)	4	2.48	9	(1.6)	11	3.42
Muscle spasms	4	(1.4)	5	3.11	3	(1.1)	3	1.86	7	(1.3)	8	2.49
Musculoskeletal pain	1	(0.4)	1	0.62	6	(2.2)	6	3.72	7	(1.3)	7	2.17
Pain in extremity	1	(0.4)	1	0.62	4	(1.4)	4	2.48	5	(0.9)	5	1.55
Arthritis	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	4	1.24
Bursitis	1	(0.4)	1	0.62	3	(1.1)	3	1.86	4	(0.7)	4	1.24

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Moderate Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Osteoarthritis	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	4	1.24
Rotator cuff syndrome	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	3	1.86	3	(0.5)	4	1.24
Musculoskeletal stiffness	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Myalgia	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Neck pain	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Tendonitis	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Exostosis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Foot deformity	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Gouty arthritis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Intervertebral disc protrusion	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Muscle twitching	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Rheumatoid arthritis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Spinal osteoarthritis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Tenosynovitis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Trigger finger	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Gastrointestinal disorders	19	(6.8)	23	14.31	23	(8.3)	29	17.99	42	(7.6)	52	16.15
Diarrhoea	6	(2.2)	6	3.73	6	(2.2)	7	4.34	12	(2.2)	13	4.04
Nausea	2	(0.7)	2	1.24	4	(1.4)	4	2.48	6	(1.1)	6	1.86
Gastroesophageal reflux disease	2	(0.7)	2	1.24	3	(1.1)	3	1.86	5	(0.9)	5	1.55
Constipation	1	(0.4)	1	0.62	3	(1.1)	3	1.86	4	(0.7)	4	1.24
Dental caries	1	(0.4)	1	0.62	3	(1.1)	3	1.86	4	(0.7)	4	1.24
Toothache	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	4	1.24
Abdominal pain upper	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Abdominal pain	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Ascites	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Faecal incontinence	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Moderate Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Food poisoning	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Gastritis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Inflammatory bowel disease	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Inguinal hernia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Irritable bowel syndrome	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Oesophageal spasm	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Pancreatic duct dilatation	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Swollen tongue	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Tooth disorder	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Umbilical hernia	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Vomiting	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12	(4.3)	15	9.33	17	(6.1)	20	12.41	29	(5.2)	35	10.87
Cough	3	(1.1)	3	1.87	5	(1.8)	5	3.10	8	(1.4)	8	2.49
Rhinitis allergic	2	(0.7)	2	1.24	3	(1.1)	3	1.86	5	(0.9)	5	1.55
Asthma	2	(0.7)	3	1.87	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	5	1.55
Chronic obstructive pulmonary disease	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	4	1.24
Dyspnoea	2	(0.7)	2	1.24	2	(0.7)	2	1.24	4	(0.7)	4	1.24
Bronchospasm	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Oropharyngeal pain	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Bronchial hyperreactivity	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Nocturnal dyspnoea	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Pulmonary congestion	0		0		1	(0.4)	2	1.24	1	(0.2)	2	0.62
Sinus congestion	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Injury, poisoning and procedural complications	13	(4.7)	14	8.71	11	(4.0)	17	10.55	24	(4.3)	31	9.63
Fall	1	(0.4)	1	0.62	4	(1.4)	8	4.96	5	(0.9)	9	2.80

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Moderate Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ligament sprain	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Contusion	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Skin abrasion	2	(0.7)	2	1.24	0		0		2	(0.4)	2	0.62
Accidental underdose	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Arthropod bite	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Feeding tube complication	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Foot fracture	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Injury	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Joint dislocation	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Ligament rupture	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Lumbar vertebral fracture	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Meniscus injury	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Post procedural complication	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Post-traumatic pain	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Procedural pain	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Road traffic accident	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Tooth fracture	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Urinary retention postoperative	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Nervous system disorders	9	(3.2)	9	5.60	15	(5.4)	16	9.93	24	(4.3)	25	7.77
Dizziness	2	(0.7)	2	1.24	3	(1.1)	3	1.86	5	(0.9)	5	1.55
Carpal tunnel syndrome	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Headache	2	(0.7)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	3	0.93
Neuropathy peripheral	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Diabetic neuropathy	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Hypoaesthesia	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Transient ischaemic attack	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Moderate Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Nerve compression	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Radiculopathy	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Sciatica	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Syncope	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
VIIth nerve paralysis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
General disorders and administration site conditions	10	(3.6)	10	6.22	9	(3.2)	11	6.82	19	(3.4)	21	6.52
Chest pain	3	(1.1)	3	1.87	1	(0.4)	1	0.62	4	(0.7)	4	1.24
Non-cardiac chest pain	1	(0.4)	1	0.62	3	(1.1)	4	2.48	4	(0.7)	5	1.55
Fatigue	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Pyrexia	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.7)	2	1.24	3	(0.5)	3	0.93
Oedema peripheral	2	(0.7)	2	1.24	0		0		2	(0.4)	2	0.62
Chest discomfort	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Chills	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Injection site pain	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Peripheral swelling	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Metabolism and nutrition disorders	7	(2.5)	8	4.98	6	(2.2)	7	4.34	13	(2.3)	15	4.66
Decreased appetite	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Gout	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Hyperkalaemia	2	(0.7)	2	1.24	0		0		2	(0.4)	2	0.62
Appetite disorder	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Dehydration	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Dyslipidaemia	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Hypernatraemia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Hyperphagia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Moderate Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypoglycaemia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hypovolaemia	1 (0.4)		2	1.24	0		0		1 (0.2)		2	0.62
Polydipsia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Eye disorders	6 (2.2)		6	3.73	6 (2.2)		10	6.20	12 (2.2)		16	4.97
Cataract	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Conjunctival haemorrhage	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cystoid macular oedema	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Diabetic retinal oedema	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Diabetic retinopathy	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Dry eye	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Erythema of eyelid	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Eye inflammation	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Eye pain	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Iridocyclitis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Posterior capsule opacification	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Retinal artery embolism	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Subretinal fluid	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vision blurred	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Vitreous detachment	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vitreous haemorrhage	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Psychiatric disorders	6 (2.2)		7	4.36	5 (1.8)		5	3.10	11 (2.0)		12	3.73
Depression	3 (1.1)		3	1.87	1 (0.4)		1	0.62	4 (0.7)		4	1.24
Insomnia	2 (0.7)		2	1.24	2 (0.7)		2	1.24	4 (0.7)		4	1.24
Anxiety	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.7)		2	1.24	3 (0.5)		3	0.93
Adjustment disorder with depressed mood	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Moderate Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg			IGlar				Total				
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vascular disorders	3	(1.1)	3	1.87	8	(2.9)	8	4.96	11	(2.0)	11	3.42
Hypertension	2	(0.7)	2	1.24	5	(1.8)	5	3.10	7	(1.3)	7	2.17
Haematoma	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Hypotension	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Intermittent claudication	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Peripheral coldness	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Cardiac disorders	1	(0.4)	1	0.62	8	(2.9)	10	6.20	9	(1.6)	11	3.42
Angina pectoris	0		0		3	(1.1)	3	1.86	3	(0.5)	3	0.93
Cardiac failure congestive	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Atrial fibrillation	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Bradycardia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Coronary artery disease	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Myocardial ischaemia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Palpitations	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Supraventricular tachycardia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Skin and subcutaneous tissue disorders	7	(2.5)	8	4.98	2	(0.7)	4	2.48	9	(1.6)	12	3.73
Rash	3	(1.1)	3	1.87	1	(0.4)	1	0.62	4	(0.7)	4	1.24
Pruritus	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	2	1.24	2	(0.4)	3	0.93
Hyperkeratosis	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Night sweats	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Purpura senile	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Skin irritation	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Skin warm	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Investigations	3	(1.1)	3	1.87	5	(1.8)	5	3.10	8	(1.4)	8	2.49

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Moderate Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Blood creatinine increased	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Weight increased	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Blood glucose decreased	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Blood glucose fluctuation	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Blood pressure increased	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Weight decreased	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Reproductive system and breast disorders	5 (1.8)		6	3.73	2 (0.7)		2	1.24	7 (1.3)		8	2.49
Benign prostatic hyperplasia	3 (1.1)		3	1.87	0		0		3 (0.5)		3	0.93
Breast cyst	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Ejaculation disorder	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Menorrhagia	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Prostatitis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Prostatomegaly	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Ear and labyrinth disorders	1 (0.4)		1	0.62	5 (1.8)		5	3.10	6 (1.1)		6	1.86
Vertigo	0		0		3 (1.1)		3	1.86	3 (0.5)		3	0.93
Cerumen impaction	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Ear pain	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Tinnitus	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Renal and urinary disorders	5 (1.8)		5	3.11	1 (0.4)		1	0.62	6 (1.1)		6	1.86
Dysuria	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62
Pollakiuria	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62
Nephrolithiasis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Renal mass	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Moderate Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Blood and lymphatic system disorders	3	(1.1)	3	1.87	2	(0.7)	2	1.24	5	(0.9)	5	1.55
Lymphadenopathy	3	(1.1)	3	1.87	0		0		3	(0.5)	3	0.93
Iron deficiency anaemia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Thrombocytopenia	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0		0		3	(1.1)	3	1.86	3	(0.5)	3	0.93
Brain neoplasm	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Breast cancer	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Malignant melanoma	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Surgical and medical procedures	2	(0.7)	2	1.24	1	(0.4)	1	0.62	3	(0.5)	3	0.93
Cataract operation	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Intraocular lens implant	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Tooth extraction	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Immune system disorders	0		0		2	(0.7)	2	1.24	2	(0.4)	2	0.62
Allergy to arthropod bite	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Hypersensitivity	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Endocrine disorders	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Toxic nodular goitre	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Hepatobiliary disorders	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Biliary dilatation	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

Anhang 4-J.5: Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „schwer“

Anhang 4-J.5.1: Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total							
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R				
Number of subjects	753				251				1004							
PYE	670.67				228.84				899.51							
Events	112 (14.9)				159 24				33 (13.1) 45 20				145 (14.4) 204 23			
Metabolism and nutrition disorders	25 (3.3)				28 4				9 (3.6) 9 4				34 (3.4) 37 4			
Hypoglycaemia	22 (2.9)				25 4				9 (3.6) 9 4				31 (3.1) 34 4			
Dyslipidaemia	1 (0.1)				1 0				0				1 (0.1) 1 0			
Hypoglycaemia unawareness	1 (0.1)				1 0				0				1 (0.1) 1 0			
Hypomagnesaemia	1 (0.1)				1 0				0				1 (0.1) 1 0			
Cardiac disorders	19 (2.5)				21 3				6 (2.4) 7 3				25 (2.5) 28 3			
Cardiac failure congestive	2 (0.3)				2 0				2 (0.8) 2 1				4 (0.4) 4 0			
Coronary artery disease	4 (0.5)				4 1				0				4 (0.4) 4 0			
Acute myocardial infarction	3 (0.4)				3 0				0				3 (0.3) 3 0			
Myocardial infarction	2 (0.3)				2 0				1 (0.4) 1 0				3 (0.3) 3 0			
Atrial fibrillation	1 (0.1)				1 0				1 (0.4) 1 0				2 (0.2) 2 0			
Acute coronary syndrome	0				0				1 (0.4) 2 1				1 (0.1) 2 0			
Supraventricular tachycardia	1 (0.1)				2 0				0				1 (0.1) 2 0			
Angina pectoris	1 (0.1)				1 0				0				1 (0.1) 1 0			
Aortic valve incompetence	1 (0.1)				1 0				0				1 (0.1) 1 0			
Bradycardia	1 (0.1)				1 0				0				1 (0.1) 1 0			

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cardiac arrest	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardio-respiratory arrest	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Coronary artery stenosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Coronary artery thrombosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertensive heart disease	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	18	(2.4)	20	3	5	(2.0)	5	2	23	(2.3)	25	3
Gastroenteritis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Gastroenteritis viral	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Influenza	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Tooth abscess	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Abscess jaw	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Bronchopulmonary aspergillosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cellulitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocarditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incision site abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pericoronitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pneumonia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pneumonia staphylococcal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory tract infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Salmonella sepsis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Streptococcal bacteraemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Upper respiratory tract infection	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Wound infection	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Nervous system disorders	16 (2.1)		19	3	4 (1.6)		4	2	20 (2.0)		23	3
Hypoglycaemic unconsciousness	6 (0.8)		9	1	1 (0.4)		1	0	7 (0.7)		10	1
Headache	3 (0.4)		3	0	0				3 (0.3)		3	0
Dizziness	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Cerebrovascular accident	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cerebrovascular insufficiency	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Haemorrhage intracranial	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hemiparesis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hypoglycaemic seizure	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Migraine	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Radicular pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Transient ischaemic attack	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Injury, poisoning and procedural complications	11 (1.5)		11	2	3 (1.2)		3	1	14 (1.4)		14	2
Ankle fracture	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Humerus fracture	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Incorrect dose administered	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Joint injury	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Animal bite	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Back injury	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Corneal abrasion	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Craniocerebral injury	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Road traffic accident	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Wrong drug administered	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gastrointestinal disorders	10 (1.3)		11	2	3 (1.2)		3	1	13 (1.3)		14	2
Food poisoning	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Vomiting	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Abdominal pain upper	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Diarrhoea	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Duodenitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Erosive oesophagitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Haematemesis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Oesophageal rupture	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Pancreatitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Rectal haemorrhage	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Toothache	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Umbilical hernia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (1.2)		10	1	2 (0.8)		3	1	11 (1.1)		13	1
Asthma	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Sleep apnoea syndrome	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chronic obstructive pulmonary disease	0				1 (0.4)		2	1	1 (0.1)		2	0
Bronchitis chronic	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Choking sensation	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Dyspnoea	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Emphysema	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Oropharyngeal pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Pneumothorax spontaneous	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Sinus polyp	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
General disorders and administration site conditions	7 (0.9)		12	2	3 (1.2)		3	1	10 (1.0)		15	2
Oedema peripheral	3 (0.4)		5	1	0				3 (0.3)		5	1
Fatigue	2 (0.3)		3	0	0				2 (0.2)		3	0
Chest discomfort	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Chest pain	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Feeling hot	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Influenza like illness	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Injection site reaction	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Non-cardiac chest pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Peripheral swelling	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (0.8)		7	1	1 (0.4)		1	0	7 (0.7)		8	1

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Muscle spasms	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Musculoskeletal pain	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Arthralgia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fibromyalgia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Myalgia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteoarthritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	2	1	5	(0.5)	5	1
Breast cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer stage III	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Metastatic neoplasm	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Uterine cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	4	(0.5)	5	1	0				4	(0.4)	5	1
Diabetic retinopathy	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Cataract	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vision blurred	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vitreous degeneration	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Hypertension	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Arteriosclerosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypotension	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Investigations	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Brain natriuretic peptide increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac murmur	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Catheterisation cardiac	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Heart rate irregular	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Biliary colic	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cholelithiasis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gallbladder pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Depression suicidal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Grief reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Deafness bilateral	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Product issues	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Device extrusion	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Urticaria	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-J.5.2: Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	948.09				322.47				1270.56			
Events	146 (19.4)				46 (18.3)				192 (19.1)			
Metabolism and nutrition disorders	29 (3.9)				11 (4.4)				40 (4.0)			
Hypoglycaemia	26 (3.5)				11 (4.4)				37 (3.7)			
Dyslipidaemia	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Hypoglycaemia unawareness	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Hypomagnesaemia	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Infections and infestations	28 (3.7)				5 (2.0)				33 (3.3)			
Gastroenteritis viral	5 (0.7)				0				5 (0.5)			
Gastroenteritis	2 (0.3)				1 (0.4)				3 (0.3)			
Influenza	2 (0.3)				0				2 (0.2)			
Pneumonia	1 (0.1)				1 (0.4)				2 (0.2)			
Tooth abscess	2 (0.3)				0				2 (0.2)			
Bronchitis	0				1 (0.4)				1 (0.1)			
Abscess jaw	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Bronchopulmonary aspergillosis	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Cellulitis	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Diabetic foot infection	1 (0.1)				0				1 (0.1)			

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Endocarditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Herpes zoster	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Implant site infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incision site abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mastoiditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pericoronitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pneumonia staphylococcal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory tract infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rhinitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Salmonella sepsis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Streptococcal bacteraemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Upper respiratory tract infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urinary tract infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vestibular neuronitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac disorders	22	(2.9)	25	3	10	(4.0)	11	3	32	(3.2)	36	3
Coronary artery disease	6	(0.8)	7	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	8	1
Cardiac failure congestive	2	(0.3)	2	0	3	(1.2)	3	1	5	(0.5)	5	0
Myocardial infarction	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Acute myocardial infarction	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Angina pectoris	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Atrial fibrillation	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Acute coronary syndrome	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0
Supraventricular tachycardia	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Aortic valve incompetence	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bradycardia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac arrest	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardio-respiratory arrest	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiovascular disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Coronary artery stenosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Coronary artery thrombosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertensive heart disease	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	22	(2.9)	29	3	6	(2.4)	6	2	28	(2.8)	35	3
Hypoglycaemic unconsciousness	8	(1.1)	12	1	2	(0.8)	2	1	10	(1.0)	14	1
Headache	3	(0.4)	4	0	0				3	(0.3)	4	0
Cerebrovascular accident	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Dizziness	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Migraine	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Transient ischaemic attack	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Brain stem haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebrovascular insufficiency	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Haemorrhage intracranial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hemiparesis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemic seizure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Lumbar radiculopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Partial seizures	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Radicular pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Syncope	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	15	(2.0)	15	2	6	(2.4)	6	2	21	(2.1)	21	2
Fall	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Ankle fracture	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Humerus fracture	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Incorrect dose administered	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Joint injury	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Road traffic accident	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Animal bite	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Back injury	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Corneal abrasion	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Craniocerebral injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Lip injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Meniscus injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Radius fracture	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Wrong drug administered	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	16	(2.1)	20	2	4	(1.6)	4	1	20	(2.0)	24	2
Diarrhoea	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Duodenitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Food poisoning	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Hiatus hernia	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Vomiting	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Abdominal pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Abdominal pain upper	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Barrett's oesophagus	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Erosive oesophagitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematemesis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haemorrhoids	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Oesophageal rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal varices haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rectal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Toothache	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	10	(1.3)	15	2	4	(1.6)	4	1	14	(1.4)	19	1
Oedema peripheral	3	(0.4)	5	1	0				3	(0.3)	5	0
Fatigue	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Non-cardiac chest pain	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Adhesion	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Chest discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chest pain	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Death	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Feeling hot	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Influenza like illness	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injection site reaction	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Peripheral swelling	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyrexia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12	(1.6)	15	2	2	(0.8)	3	1	14	(1.4)	18	1
Sleep apnoea syndrome	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Asthma	1	(0.1)	2	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	3	0
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	2	1	2	(0.2)	3	0
Bronchitis chronic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Choking sensation	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cough	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyspnoea	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Emphysema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oropharyngeal pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumothorax spontaneous	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory failure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus polyp	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9	(1.2)	11	1	3	(1.2)	3	1	12	(1.2)	14	1
Musculoskeletal pain	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Back pain	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Muscle spasms	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Arthralgia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Enthesopathy	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Fibromyalgia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal chest pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Myalgia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteoarthritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pain in extremity	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6	(0.8)	8	1	2	(0.8)	2	1	8	(0.8)	10	1
B-cell lymphoma stage I	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bile duct cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchial carcinoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Colon cancer stage III	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Metastases to central nervous system	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Metastatic neoplasm	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Tongue carcinoma stage I	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Uterine cancer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hepatobiliary disorders	4 (0.5)		4	0	1 (0.4)		1	0	5 (0.5)		5	0
Biliary colic	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Cholecystitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cholecystitis acute	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cholelithiasis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gallbladder pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Vascular disorders	3 (0.4)		3	0	2 (0.8)		2	1	5 (0.5)		5	0
Hypertension	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Hypotension	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Arteriosclerosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Eye disorders	4 (0.5)		5	1	0				4 (0.4)		5	0
Diabetic retinopathy	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Cataract	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Vision blurred	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Vitreous degeneration	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Investigations	2	(0.3)	3	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	4	0
Brain natriuretic peptide increased	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cardiac murmur	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Catheterisation cardiac	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Heart rate irregular	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Anxiety	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Depression suicidal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Grief reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Dermatitis allergic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pruritus allergic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urticaria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Anaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Immune thrombocytopenic purpura	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Deafness bilateral	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Immune system disorders	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Food allergy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Product issues	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Device extrusion	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Renal and urinary disorders	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Microalbuminuria	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-J.5.3: Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

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

Severe adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	34				36				70			
PYE	15.22				16.35				31.57			
Events	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
General disorders and administration site conditions	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3
Injection site reaction	0				1 (2.8)		1	6	1 (1.4)		1	3

Data is based on the trial NN1250-3668.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-J.5.4: Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Severe Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	279				277				556			
PYE	160.70				161.19				321.89			
Events	22 (7.9)		31	19.29	26 (9.4)		48	29.78	48 (8.6)		79	24.54
Cardiac disorders	5 (1.8)		6	3.73	3 (1.1)		5	3.10	8 (1.4)		11	3.42
Acute myocardial infarction	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Angina unstable	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Cardiac failure congestive	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Acute coronary syndrome	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Angina pectoris	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cardiac failure	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cardiomyopathy	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Coronary artery disease	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (1.4)		5	3.11	4 (1.4)		4	2.48	8 (1.4)		9	2.80
Back pain	2 (0.7)		2	1.24	1 (0.4)		1	0.62	3 (0.5)		3	0.93
Bone pain	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cervical spinal stenosis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Chondropathy	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Foot deformity	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Neck pain	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Osteoarthritis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.4)		1	0.62	6 (2.2)		6	3.72	7 (1.3)		7	2.17
Hypoglycaemia	1 (0.4)		1	0.62	5 (1.8)		5	3.10	6 (1.1)		6	1.86

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Severe Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hyponatraemia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Infections and infestations	2 (0.7)		2	1.24	4 (1.4)		5	3.10	6 (1.1)		7	2.17
Bronchitis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Bronchopulmonary aspergillosis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Gastroenteritis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Pharyngitis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Pneumonia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Sepsis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Sinusitis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Injury, poisoning and procedural complications	3 (1.1)		5	3.11	2 (0.7)		3	1.86	5 (0.9)		8	2.49
Contusion	1 (0.4)		2	1.24	1 (0.4)		2	1.24	2 (0.4)		4	1.24
Fall	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Hip fracture	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Ligament rupture	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Spinal compression fracture	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Nervous system disorders	2 (0.7)		3	1.87	3 (1.1)		5	3.10	5 (0.9)		8	2.49
Carpal tunnel syndrome	0		0		1 (0.4)		2	1.24	1 (0.2)		2	0.62
Cerebrovascular accident	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cervical radiculopathy	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Diabetic neuropathy	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hypoglycaemic unconsciousness	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Lacunar stroke	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Lumbar radiculopathy	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Severe Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gastrointestinal disorders	1 (0.4)		1	0.62	3 (1.1)		4	2.48	4 (0.7)		5	1.55
Abdominal pain	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Faecaloma	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Pancreatitis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Pancreatitis chronic	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
General disorders and administration site conditions	1 (0.4)		1	0.62	3 (1.1)		3	1.86	4 (0.7)		4	1.24
Non-cardiac chest pain	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.7)		2	1.24	3 (0.5)		3	0.93
Malaise	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Psychiatric disorders	0		0		3 (1.1)		4	2.48	3 (0.5)		4	1.24
Bipolar I disorder	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Mental status changes	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Panic attack	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Stress	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.7)		3	1.87	1 (0.4)		1	0.62	3 (0.5)		4	1.24
Asthma	1 (0.4)		2	1.24	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		3	0.93
Pulmonary oedema	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Hepatobiliary disorders	0		0		2 (0.7)		4	2.48	2 (0.4)		4	1.24
Bile duct obstruction	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Cholangitis acute	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hepatic cyst	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Jaundice cholestatic	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Severe Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Investigations	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Blood alkaline phosphatase increased	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Culture positive	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(0.7)	2	1.24	0		0		2	(0.4)	2	0.62
Breast cancer stage I	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Pancreatic carcinoma	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Renal and urinary disorders	1	(0.4)	1	0.62	1	(0.4)	1	0.62	2	(0.4)	2	0.62
Calculus bladder	1	(0.4)	1	0.62	0		0		1	(0.2)	1	0.31
Renal cyst	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Surgical and medical procedures	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Mitral valve repair	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Vascular disorders	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31
Aortic stenosis	0		0		1	(0.4)	1	0.62	1	(0.2)	1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

Anhang 4-K: Ergänzende Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Anhang 4-K.1: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA System Organ Class/Preferred Term

Anhang 4-K.1.1: Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	670.67				228.84				899.51			
Events	112 (14.9)		140	21	40 (15.9)		46	20	152 (15.1)		186	21
Cardiac disorders	28 (3.7)		30	4	9 (3.6)		10	4	37 (3.7)		40	4
Coronary artery disease	6 (0.8)		6	1	1 (0.4)		1	0	7 (0.7)		7	1
Acute myocardial infarction	4 (0.5)		4	1	0		0	0	4 (0.4)		4	0
Cardiac failure congestive	2 (0.3)		2	0	2 (0.8)		2	1	4 (0.4)		4	0
Angina unstable	3 (0.4)		3	0	0		0	0	3 (0.3)		3	0
Myocardial infarction	2 (0.3)		2	0	1 (0.4)		1	0	3 (0.3)		3	0
Atrial fibrillation	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Coronary artery stenosis	0		0	0	2 (0.8)		2	1	2 (0.2)		2	0
Myocardial ischaemia	2 (0.3)		2	0	0		0	0	2 (0.2)		2	0
Acute coronary syndrome	0		0	0	1 (0.4)		2	1	1 (0.1)		2	0
Angina pectoris	1 (0.1)		1	0	0		0	0	1 (0.1)		1	0
Aortic valve incompetence	1 (0.1)		1	0	0		0	0	1 (0.1)		1	0
Bradycardia	1 (0.1)		1	0	0		0	0	1 (0.1)		1	0
Cardiac arrest	1 (0.1)		1	0	0		0	0	1 (0.1)		1	0
Cardiac failure	1 (0.1)		1	0	0		0	0	1 (0.1)		1	0
Cardio-respiratory arrest	1 (0.1)		1	0	0		0	0	1 (0.1)		1	0
Coronary artery occlusion	1 (0.1)		1	0	0		0	0	1 (0.1)		1	0
Coronary artery thrombosis	1 (0.1)		1	0	0		0	0	1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypertensive heart disease	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus bradycardia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ventricular hypokinesia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	18	(2.4)	21	3	5	(2.0)	5	2	23	(2.3)	26	3
Cellulitis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Bronchitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Gastroenteritis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Pyelonephritis acute	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Abscess jaw	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchopulmonary aspergillosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocarditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis viral	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incision site abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected dermal cyst	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pneumonia bacterial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia staphylococcal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis chronic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory tract infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Salmonella sepsis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Streptococcal bacteraemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tracheobronchitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Urinary tract infection	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Wound infection	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Nervous system disorders	12 (1.6)		14	2	6 (2.4)		6	3	18 (1.8)		20	2
Hypoglycaemic unconsciousness	4 (0.5)		6	1	1 (0.4)		1	0	5 (0.5)		7	1
Carotid artery stenosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cerebrovascular accident	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cerebrovascular insufficiency	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Dizziness	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Facial nerve disorder	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Haemorrhage intracranial	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hemiparesis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hypoaesthesia	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Hypoglycaemic seizure	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Ischaemic stroke	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Transient ischaemic attack	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Vlith nerve paralysis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Vertebrobasilar insufficiency	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Metabolism and nutrition disorders	15 (2.0)		15	2	2 (0.8)		2	1	17 (1.7)		17	2
Hypoglycaemia	13 (1.7)		13	2	2 (0.8)		2	1	15 (1.5)		15	2
Diabetes mellitus inadequate control	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypoglycaemia unawareness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	10	(1.3)	10	1	2	(0.8)	2	1	12	(1.2)	12	1
Ankle fracture	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Humerus fracture	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Wrong drug administered	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Accidental overdose	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Contrast media reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Craniocerebral injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hip fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Joint injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Road traffic accident	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	9	(1.2)	10	1	1	(0.4)	1	0	10	(1.0)	11	1
Colitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Duodenal ulcer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyspepsia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Erosive oesophagitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastroduodenitis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Haematemesis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ileus paralytic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Rectal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(0.7)	5	1	4	(1.6)	6	3	9	(0.9)	11	1
Chronic obstructive pulmonary disease	0				2	(0.8)	3	1	2	(0.2)	3	0
Asthma	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Acute pulmonary oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acute respiratory failure	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Bronchitis chronic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyspnoea exertional	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Emphysema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumothorax spontaneous	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6	(0.8)	6	1	3	(1.2)	3	1	9	(0.9)	9	1
Bone cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer stage III	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Invasive ductal breast carcinoma	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Metastatic neoplasm	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Penile cancer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Polycythaemia vera	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Uterine cancer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
General disorders and administration site conditions	5 (0.7)		6	1	2 (0.8)		2	1	7 (0.7)		8	1
Non-cardiac chest pain	3 (0.4)		3	0	0				3 (0.3)		3	0
Chest discomfort	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Chest pain	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Complication associated with device	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gait disturbance	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Vascular disorders	5 (0.7)		5	1	1 (0.4)		1	0	6 (0.6)		6	1
Hypertension	3 (0.4)		3	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		4	0
Arteriosclerosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Peripheral vascular disorder	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hepatobiliary disorders	4 (0.5)		4	1	0				4 (0.4)		4	0
Cholelithiasis	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Biliary colic	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gallbladder pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Osteoarthritis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Spinal osteoarthritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Spinal pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Acute prerenal failure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nephrolithiasis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ureterolithiasis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urethral stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Investigations	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Blood creatinine increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac murmur	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oxygen saturation decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Confusional state	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Depression suicidal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eating disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pruritus generalised	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Urticaria	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Eye disorders	1 (0.1)		2	0	0				1 (0.1)		2	0
Cataract	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Diabetic retinopathy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Reproductive system and breast disorders	0				1 (0.4)		2	1	1 (0.1)		2	0
Metrorrhagia	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Uterine polyp	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Anaemia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Corneal dystrophy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-K.1.2: Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	948.09				322.47				1270.56			
Events	139 (18.5)		194	20	53 (21.1)		63	20	192 (19.1)		257	20
Cardiac disorders	36 (4.8)		40	4	14 (5.6)		15	5	50 (5.0)		55	4
Coronary artery disease	8 (1.1)		9	1	3 (1.2)		3	1	11 (1.1)		12	1
Acute myocardial infarction	5 (0.7)		5	1	0				5 (0.5)		5	0
Cardiac failure congestive	2 (0.3)		2	0	3 (1.2)		3	1	5 (0.5)		5	0
Myocardial infarction	2 (0.3)		2	0	2 (0.8)		2	1	4 (0.4)		4	0
Angina pectoris	3 (0.4)		3	0	0				3 (0.3)		3	0
Angina unstable	3 (0.4)		3	0	0				3 (0.3)		3	0
Atrial fibrillation	2 (0.3)		2	0	1 (0.4)		1	0	3 (0.3)		3	0
Myocardial ischaemia	3 (0.4)		3	0	0				3 (0.3)		3	0
Cardiac failure	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Coronary artery stenosis	0				2 (0.8)		2	1	2 (0.2)		2	0
Acute coronary syndrome	0				1 (0.4)		2	1	1 (0.1)		2	0
Aortic valve incompetence	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Bradycardia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cardiac arrest	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cardio-respiratory arrest	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cardiovascular disorder	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Coronary artery occlusion	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Coronary artery thrombosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertensive heart disease	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pericarditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Sinus bradycardia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ventricular hypokinesia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	24	(3.2)	28	3	6	(2.4)	6	2	30	(3.0)	34	3
Cellulitis	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Pneumonia	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Bronchitis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Gastroenteritis	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Gastroenteritis viral	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Pyelonephritis acute	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Abscess jaw	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchopulmonary aspergillosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cholecystitis infective	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diabetic foot infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocarditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Herpes zoster	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Implant site infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incision site abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infected dermal cyst	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mastoiditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia bacterial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pneumonia staphylococcal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis chronic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory tract infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Salmonella sepsis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Streptococcal bacteraemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tracheobronchitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urinary tract infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	19	(2.5)	24	3	7	(2.8)	7	2	26	(2.6)	31	2
Hypoglycaemic unconsciousness	6	(0.8)	10	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	11	1
Transient ischaemic attack	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Cerebrovascular accident	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Brain stem haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Carotid artery stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cauda equina syndrome	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cerebrovascular insufficiency	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dizziness	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Facial nerve disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Haemorrhage intracranial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hemiparesis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoaesthesia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemic seizure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ischaemic stroke	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vith nerve paralysis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vertebrobasilar insufficiency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	15	(2.0)	15	2	3	(1.2)	3	1	18	(1.8)	18	1
Hypoglycaemia	13	(1.7)	13	1	2	(0.8)	2	1	15	(1.5)	15	1
Dehydration	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemia unawareness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	11	(1.5)	11	1	5	(2.0)	5	2	16	(1.6)	16	1
Ankle fracture	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Fall	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Humerus fracture	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Wrong drug administered	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Accidental overdose	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Contrast media reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Craniocerebral injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Fibula fracture	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hip fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Joint injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Radius fracture	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Road traffic accident	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (1.2)		10	1	4 (1.6)		7	2	13 (1.3)		17	1
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.3)		2	0	3 (1.2)		4	1	5 (0.5)		6	0
Asthma	3 (0.4)		3	0	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		4	0
Acute pulmonary oedema	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Acute respiratory failure	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Bronchitis chronic	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Dyspnoea exertional	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Emphysema	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Pneumothorax spontaneous	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Respiratory failure	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gastrointestinal disorders	12 (1.6)		14	1	1 (0.4)		1	0	13 (1.3)		15	1
Colitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Duodenal ulcer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Duodenitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Dyspepsia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Erosive oesophagitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gastroduodenitis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Haematemesis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hiatus hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ileus paralytic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal varices haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis acute	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rectal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9	(1.2)	11	1	3	(1.2)	3	1	12	(1.2)	14	1
B-cell lymphoma stage I	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bile duct cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bone cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchial carcinoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer stage III	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Invasive ductal breast carcinoma	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Metastases to central nervous system	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metastatic neoplasm	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Penile cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Polycythaemia vera	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tongue carcinoma stage I	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Uterine cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	9	(1.2)	10	1	3	(1.2)	3	1	12	(1.2)	13	1
Non-cardiac chest pain	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Chest discomfort	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Chest pain	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Adhesion	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Complication associated with device	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Death	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gait disturbance	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pyrexia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	5	(0.7)	5	1	3	(1.2)	3	1	8	(0.8)	8	1
Hypertension	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Arteriosclerosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diastolic hypotension	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypotension	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Peripheral vascular disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hepatobiliary disorders	6	(0.8)	8	1	0				6	(0.6)	8	1
Cholecystitis acute	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Cholelithiasis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Biliary colic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cholecystitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gallbladder pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatitis acute	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	2	(0.3)	2	0	3	(1.2)	3	1	5	(0.5)	5	0
Acute prerenal failure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Intercapillary glomerulosclerosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nephrolithiasis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ureterolithiasis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urethral stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(0.4)	3	0	1	(0.4)	1	0	4	(0.4)	4	0
Osteoarthritis	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Spinal osteoarthritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Spinal pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Investigations	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Blood creatinine increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cardiac murmur	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oxygen saturation decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Confusional state	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Depression suicidal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Eating disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Dermatitis allergic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pruritus generalised	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urticaria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Anaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Immune thrombocytopenic purpura	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Cataract	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic retinopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Reproductive system and breast disorders	0				1 (0.4)		2	1	1 (0.1)		2	0
Metrorrhagia	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Uterine polyp	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Corneal dystrophy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Ear and labyrinth disorders	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Tympanic membrane disorder	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Immune system disorders	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Food allergy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Surgical and medical procedures	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gastric bypass	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-K.1.3: Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Serious adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

There is no data for this table

Anhang 4-K.1.4: Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Serious Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	279				277				556			
PYE	160.70				161.19				321.89			
Events	19 (6.8)		21	13.07	31 (11.2)		44	27.30	50 (9.0)		65	20.19
Cardiac disorders	5 (1.8)		6	3.73	9 (3.2)		10	6.20	14 (2.5)		16	4.97
Angina pectoris	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.7)		2	1.24	3 (0.5)		3	0.93
Cardiac failure congestive	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.7)		2	1.24	3 (0.5)		3	0.93
Acute myocardial infarction	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Angina unstable	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Coronary artery disease	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Acute coronary syndrome	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cardiac failure	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Myocardial ischaemia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Supraventricular tachycardia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.4)		1	0.62	6 (2.2)		7	4.34	7 (1.3)		8	2.49
Hypoglycaemia	1 (0.4)		1	0.62	5 (1.8)		5	3.10	6 (1.1)		6	1.86
Dehydration	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hyponatraemia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Nervous system disorders	2 (0.7)		3	1.87	4 (1.4)		5	3.10	6 (1.1)		8	2.49
Transient ischaemic attack	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Carpal tunnel syndrome	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Cerebrovascular accident	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cervical radiculopathy	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Serious Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypoglycaemic unconsciousness	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Lacunar stroke	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Syncope	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
General disorders and administration site conditions	2 (0.7)		2	1.24	3 (1.1)		3	1.86	5 (0.9)		5	1.55
Non-cardiac chest pain	2 (0.7)		2	1.24	3 (1.1)		3	1.86	5 (0.9)		5	1.55
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.7)		2	1.24	2 (0.7)		2	1.24	4 (0.7)		4	1.24
Brain neoplasm	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Breast cancer	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Breast cancer stage I	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Pancreatic carcinoma	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.7)		2	1.24	2 (0.7)		2	1.24	4 (0.7)		4	1.24
Asthma	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.7)		2	1.24	3 (0.5)		3	0.93
Pulmonary oedema	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Hepatobiliary disorders	0		0		3 (1.1)		3	1.86	3 (0.5)		3	0.93
Cholelithiasis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hepatic cyst	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Jaundice cholestatic	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Infections and infestations	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.7)		2	1.24	3 (0.5)		3	0.93
Bronchopulmonary aspergillosis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Cellulitis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Serious Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Sepsis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Injury, poisoning and procedural complications	2 (0.7)		2	1.24	1 (0.4)		1	0.62	3 (0.5)		3	0.93
Fall	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hip fracture	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Road traffic accident	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.7)		2	1.24	3 (0.5)		3	0.93
Back pain	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cervical spinal stenosis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Osteoarthritis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Psychiatric disorders	0		0		2 (0.7)		3	1.86	2 (0.4)		3	0.93
Bipolar I disorder	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Mental status changes	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Panic attack	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Renal and urinary disorders	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Calculus bladder	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Renal cyst	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Gastrointestinal disorders	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Pancreatitis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Surgical and medical procedures	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Mitral valve repair	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Serious Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vascular disorders	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Aortic stenosis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

Anhang 4-K.2: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Anhang 4-K.2.1: Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

siehe Anhang 4-J.2.1

Anhang 4-K.2.2: Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

siehe Anhang 4-J.2.2

Anhang 4-K.2.3: Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

siehe Anhang 4-J.2.3

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

Anhang 4-K.2.4: Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

Serious Adverse Events by Severity - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	279				277				556			
PYE	160.70				161.19				321.89			
Events	19	(6.8)	21	13.07	31	(11.2)	44	27.30	50	(9.0)	65	20.19
Severity												
Severe	14	(5.0)	16	9.96	19	(6.9)	28	17.37	33	(5.9)	44	13.67
Moderate	2	(0.7)	2	1.24	13	(4.7)	14	8.69	15	(2.7)	16	4.97
Mild	3	(1.1)	3	1.87	2	(0.7)	2	1.24	5	(0.9)	5	1.55
Missing	0		0		0		0		0		0	

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1. Relationship is based on investigator(s)'s assessment

Anhang 4-K.3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „mild“

Anhang 4-K.3.1: Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Mild serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	670.67				228.84				899.51			
Events	13 (1.7)		15	2	5 (2.0)		6	3	18 (1.8)		21	2
Cardiac disorders	3 (0.4)		4	1	1 (0.4)		1	0	4 (0.4)		5	1
Angina unstable	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Coronary artery disease	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Sinus bradycardia	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Ventricular hypokinesia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Duodenal ulcer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gastroduodenitis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Infections and infestations	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Gastroenteritis viral	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Infected dermal cyst	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Bone cancer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Polycythaemia vera	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Cataract	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic retinopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0
Metrorrhagia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Uterine polyp	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gait disturbance	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Accidental overdose	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582
- summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pruritus generalised	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral vascular disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-K.3.2: Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Mild serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	948.09				322.47				1270.56			
Events	15 (2.0)		17	2	7 (2.8)		8	2	22 (2.2)		25	2
Cardiac disorders	4 (0.5)		5	1	2 (0.8)		2	1	6 (0.6)		7	1
Angina unstable	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Coronary artery disease	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Myocardial ischaemia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Sinus bradycardia	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Ventricular hypokinesia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Duodenal ulcer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gastroduodenitis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Infections and infestations	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Gastroenteritis viral	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Infected dermal cyst	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Bone cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Polycythaemia vera	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eye disorders	1	(0.1)	2	0	0				1	(0.1)	2	0
Cataract	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic retinopathy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Reproductive system and breast disorders	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0
Metrorrhagia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Uterine polyp	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gait disturbance	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatitis acute	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Accidental overdose	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Mild serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Intercapillary glomerulosclerosis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pruritus generalised	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Peripheral vascular disorder	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-K.3.3: Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Mild serious adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

There is no data for this table

Anhang 4-K.3.4: Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)**Mild Serious Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set**

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	279				277				556			
PYE	160.70				161.19				321.89			
Events	3 (1.1)		3	1.87	2 (0.7)		2	1.24	5 (0.9)		5	1.55
Cardiac disorders	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Angina pectoris	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Hepatobiliary disorders	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Cholelithiasis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Infections and infestations	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cellulitis	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Road traffic accident	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Nervous system disorders	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Syncope	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

Anhang 4-K.4: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „moderat“

Anhang 4-K.4.1: Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	670.67				228.84				899.51			
Events	42 (5.6)				15 (6.0)				57 (5.7)			
Infections and infestations	8 (1.1)				3 (1.2)				11 (1.1)			
Bronchitis	2 (0.3)				0				2 (0.2)			
Cellulitis	1 (0.1)				1 (0.4)				2 (0.2)			
Pyelonephritis acute	1 (0.1)				1 (0.4)				2 (0.2)			
Gastroenteritis	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Pneumonia bacterial	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Pyelonephritis chronic	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Tracheobronchitis	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Urinary tract infection	0				1 (0.4)				1 (0.1)			
Cardiac disorders	7 (0.9)				2 (0.8)				9 (0.9)			
Coronary artery disease	1 (0.1)				1 (0.4)				2 (0.2)			
Myocardial ischaemia	2 (0.3)				0				2 (0.2)			
Acute myocardial infarction	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Angina unstable	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Cardiac failure	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Coronary artery occlusion	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Coronary artery stenosis	0				1 (0.4)				1 (0.1)			

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Nervous system disorders	4	(0.5)	4	1	2	(0.8)	2	1	6	(0.6)	6	1
Carotid artery stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Facial nerve disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypoaesthesia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
VIth nerve paralysis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vertebrobasilar insufficiency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(0.3)	2	0	3	(1.2)	3	1	5	(0.5)	5	1
Acute pulmonary oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Acute respiratory failure	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Asthma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chronic obstructive pulmonary disease	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dyspnoea exertional	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	4	(0.5)	4	1	0				4	(0.4)	4	0
Wrong drug administered	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Contrast media reaction	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hip fracture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Renal and urinary disorders	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Acute prerenal failure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nephrolithiasis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ureterolithiasis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urethral stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	3	(0.4)	4	1	0				3	(0.3)	4	0
Non-cardiac chest pain	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Chest discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Complication associated with device	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	3	(0.4)	3	0	0				3	(0.3)	3	0
Colitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dyspepsia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ileus paralytic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Hypertension	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Hepatobiliary disorders	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Biliary colic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cholelithiasis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Investigations	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Blood creatinine increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oxygen saturation decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Osteoarthritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal osteoarthritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Invasive ductal breast carcinoma	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Penile cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Confusional state	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Eating disorder	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Corneal dystrophy	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Urticaria	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-K.4.2: Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	948.09				322.47				1270.56			
Events	51 (6.8)				20 (8.0)				71 (7.1)			
Cardiac disorders	12 (1.6)				2 (0.8)				14 (1.4)			
Acute myocardial infarction	2 (0.3)				0				2 (0.2)			
Cardiac failure	2 (0.3)				0				2 (0.2)			
Coronary artery disease	1 (0.1)				1 (0.4)				2 (0.2)			
Myocardial ischaemia	2 (0.3)				0				2 (0.2)			
Angina pectoris	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Angina unstable	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Atrial fibrillation	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Coronary artery occlusion	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Coronary artery stenosis	0				1 (0.4)				1 (0.1)			
Pericarditis	1 (0.1)				0				1 (0.1)			
Infections and infestations	9 (1.2)				4 (1.6)				13 (1.3)			
Bronchitis	2 (0.3)				0				2 (0.2)			
Cellulitis	1 (0.1)				1 (0.4)				2 (0.2)			
Pyelonephritis acute	1 (0.1)				1 (0.4)				2 (0.2)			
Cholecystitis infective	0				1 (0.4)				1 (0.1)			
Gastroenteritis	1 (0.1)				0				1 (0.1)			

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pneumonia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia bacterial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyelonephritis chronic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Tracheobronchitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urinary tract infection	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	7	(0.9)	8	1	3	(1.2)	3	1	10	(1.0)	11	1
Transient ischaemic attack	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Carotid artery stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cauda equina syndrome	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Cerebrovascular accident	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Facial nerve disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypoaesthesia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemic unconsciousness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ischaemic stroke	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vith nerve paralysis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vertebrobasilar insufficiency	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	(0.5)	4	0	3	(1.2)	4	1	7	(0.7)	8	1
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(0.1)	1	0	2	(0.8)	2	1	3	(0.3)	3	0
Asthma	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Acute pulmonary oedema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Acute respiratory failure	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Dyspnoea exertional	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Injury, poisoning and procedural complications	4 (0.5)		4	0	1 (0.4)		1	0	5 (0.5)		5	0
Wrong drug administered	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Contrast media reaction	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Fibula fracture	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Hip fracture	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
General disorders and administration site conditions	4 (0.5)		5	1	0				4 (0.4)		5	0
Non-cardiac chest pain	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Chest discomfort	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Chest pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Complication associated with device	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gastrointestinal disorders	4 (0.5)		4	0	0				4 (0.4)		4	0
Colitis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Dyspepsia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Ileus paralytic	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Pancreatitis acute	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Renal and urinary disorders	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Acute prerenal failure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nephrolithiasis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Ureterolithiasis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Urethral stenosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Vascular disorders	2	(0.3)	2	0	2	(0.8)	2	1	4	(0.4)	4	0
Hypertension	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Diastolic hypotension	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Dehydration	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	2	(0.3)	3	0	0				2	(0.2)	3	0
Biliary colic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cholecystitis acute	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cholelithiasis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Investigations	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Blood creatinine increased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Oxygen saturation decreased	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Osteoarthritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Spinal osteoarthritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Invasive ductal breast carcinoma	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Penile cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Confusional state	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Eating disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Congenital, familial and genetic disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Corneal dystrophy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Ear and labyrinth disorders	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Tympanic membrane disorder	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Urticaria	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Surgical and medical procedures	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastric bypass	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-K.4.3: Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Moderate serious adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

There is no data for this table

Anhang 4-K.4.4: Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Moderate Serious Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	279				277				556			
PYE	160.70				161.19				321.89			
Events	2 (0.7)		2	1.24	13 (4.7)		14	8.69	15 (2.7)		16	4.97
Cardiac disorders	0		0		5 (1.8)		6	3.72	5 (0.9)		6	1.86
Cardiac failure congestive	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Angina pectoris	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Coronary artery disease	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Myocardial ischaemia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Supraventricular tachycardia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
General disorders and administration site conditions	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Non-cardiac chest pain	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Brain neoplasm	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Breast cancer	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Nervous system disorders	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Transient ischaemic attack	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Injury, poisoning and procedural complications	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Fall	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Moderate Serious Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Metabolism and nutrition disorders	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Dehydration	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Back pain	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Asthma	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

Anhang 4-K.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „schwer“

Anhang 4-K.5.1: Studie NN1250-3582 (CSR-Population)

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

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	670.67				228.84				899.51			
Events	65 (8.6)		78	12	21 (8.4)		24	10	86 (8.6)		102	11
Cardiac disorders	18 (2.4)		19	3	6 (2.4)		7	3	24 (2.4)		26	3
Cardiac failure congestive	2 (0.3)		2	0	2 (0.8)		2	1	4 (0.4)		4	0
Coronary artery disease	4 (0.5)		4	1	0				4 (0.4)		4	0
Acute myocardial infarction	3 (0.4)		3	0	0				3 (0.3)		3	0
Myocardial infarction	2 (0.3)		2	0	1 (0.4)		1	0	3 (0.3)		3	0
Atrial fibrillation	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Acute coronary syndrome	0				1 (0.4)		2	1	1 (0.1)		2	0
Angina pectoris	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Aortic valve incompetence	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Bradycardia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cardiac arrest	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cardio-respiratory arrest	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Coronary artery stenosis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Coronary artery thrombosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hypertensive heart disease	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Metabolism and nutrition disorders	12 (1.6)		12	2	2 (0.8)		2	1	14 (1.4)		14	2

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypoglycaemia	11	(1.5)	11	2	2	(0.8)	2	1	13	(1.3)	13	1
Hypoglycaemia unawareness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Nervous system disorders	8	(1.1)	10	1	4	(1.6)	4	2	12	(1.2)	14	2
Hypoglycaemic unconsciousness	4	(0.5)	6	1	1	(0.4)	1	0	5	(0.5)	7	1
Cerebrovascular accident	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebrovascular insufficiency	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dizziness	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Haemorrhage intracranial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hemiparesis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemic seizure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Transient ischaemic attack	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	9	(1.2)	11	2	2	(0.8)	2	1	11	(1.1)	13	1
Abscess jaw	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchopulmonary aspergillosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cellulitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocarditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Incision site abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Pneumonia staphylococcal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory tract infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Salmonella sepsis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Streptococcal bacteraemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	7	1
Ankle fracture	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Humerus fracture	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Craniocerebral injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Joint injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Road traffic accident	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	5	(0.7)	6	1	0				5	(0.5)	6	1
Erosive oesophagitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematemesis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rectal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	(0.4)	3	0	2	(0.8)	3	1	5	(0.5)	6	1
Chronic obstructive pulmonary disease	0				1	(0.4)	2	1	1	(0.1)	2	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Asthma	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Bronchitis chronic	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Emphysema	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Pneumothorax spontaneous	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (0.4)		3	0	2 (0.8)		2	1	5 (0.5)		5	1
Breast cancer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Colon cancer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Colon cancer stage III	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Metastatic neoplasm	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Uterine cancer	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
General disorders and administration site conditions	2 (0.3)		2	0	1 (0.4)		1	0	3 (0.3)		3	0
Chest discomfort	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Chest pain	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Non-cardiac chest pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hepatobiliary disorders	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Cholelithiasis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Gallbladder pain	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vascular disorders	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Arteriosclerosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertension	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Anaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Investigations	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac murmur	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteoarthritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Depression suicidal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-K.5.2: Studie NN1250-3667 (CSR-Population)

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

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	753				251				1004			
PYE	948.09				322.47				1270.56			
Events	88 (11.7)		114	12	28 (11.2)		32	10	116 (11.6)		146	11
Cardiac disorders	21 (2.8)		23	2	10 (4.0)		11	3	31 (3.1)		34	3
Coronary artery disease	6 (0.8)		7	1	1 (0.4)		1	0	7 (0.7)		8	1
Cardiac failure congestive	2 (0.3)		2	0	3 (1.2)		3	1	5 (0.5)		5	0
Myocardial infarction	2 (0.3)		2	0	2 (0.8)		2	1	4 (0.4)		4	0
Acute myocardial infarction	3 (0.4)		3	0	0				3 (0.3)		3	0
Angina pectoris	2 (0.3)		2	0	0				2 (0.2)		2	0
Atrial fibrillation	1 (0.1)		1	0	1 (0.4)		1	0	2 (0.2)		2	0
Acute coronary syndrome	0				1 (0.4)		2	1	1 (0.1)		2	0
Aortic valve incompetence	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Bradycardia	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cardiac arrest	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cardio-respiratory arrest	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Cardiovascular disorder	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Coronary artery stenosis	0				1 (0.4)		1	0	1 (0.1)		1	0
Coronary artery thrombosis	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Hypertensive heart disease	1 (0.1)		1	0	0				1 (0.1)		1	0
Nervous system disorders	13 (1.7)		16	2	4 (1.6)		4	1	17 (1.7)		20	2

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypoglycaemic unconsciousness	6	(0.8)	9	1	1	(0.4)	1	0	7	(0.7)	10	1
Cerebrovascular accident	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Transient ischaemic attack	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Brain stem haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cerebrovascular insufficiency	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Dizziness	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Haemorrhage intracranial	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hemiparesis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypoglycaemic seizure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Infections and infestations	15	(2.0)	17	2	2	(0.8)	2	1	17	(1.7)	19	1
Pneumonia	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Abscess jaw	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchopulmonary aspergillosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cellulitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Diabetic foot infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Endocarditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Gastroenteritis viral	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Herpes zoster	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Implant site infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Incision site abscess	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Mastoiditis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumonia staphylococcal	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Pyelonephritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory tract infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Salmonella sepsis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Streptococcal bacteraemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Wound infection	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metabolism and nutrition disorders	12	(1.6)	12	1	2	(0.8)	2	1	14	(1.4)	14	1
Hypoglycaemia	11	(1.5)	11	1	2	(0.8)	2	1	13	(1.3)	13	1
Hypoglycaemia unawareness	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	6	(0.8)	6	1	4	(1.6)	4	1	10	(1.0)	10	1
Ankle fracture	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Fall	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Humerus fracture	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Craniocerebral injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Joint injury	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Radius fracture	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Road traffic accident	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6	(0.8)	8	1	2	(0.8)	2	1	8	(0.8)	10	1

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
B-cell lymphoma stage I	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bile duct cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Breast cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Bronchial carcinoma	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Colon cancer stage III	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Metastases to central nervous system	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Metastatic neoplasm	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Tongue carcinoma stage I	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Uterine cancer	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gastrointestinal disorders	7	(0.9)	9	1	0				7	(0.7)	9	1
Duodenitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Erosive oesophagitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Haematemesis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hiatus hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal rupture	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Oesophageal varices haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pancreatitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Rectal haemorrhage	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Umbilical hernia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(0.7)	6	1	2	(0.8)	3	1	7	(0.7)	9	1
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	2	1	2	(0.2)	3	0
Asthma	1	(0.1)	1	0	1	(0.4)	1	0	2	(0.2)	2	0
Bronchitis chronic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Emphysema	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pneumothorax spontaneous	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Respiratory failure	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
General disorders and administration site conditions	5	(0.7)	5	1	2	(0.8)	2	1	7	(0.7)	7	1
Non-cardiac chest pain	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Adhesion	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Chest discomfort	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Chest pain	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Death	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Pyrexia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hepatobiliary disorders	4	(0.5)	4	0	0				4	(0.4)	4	0
Cholecystitis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cholecystitis acute	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cholelithiasis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Gallbladder pain	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vascular disorders	2	(0.3)	2	0	1	(0.4)	1	0	3	(0.3)	3	0
Arteriosclerosis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypertension	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Hypotension	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Blood and lymphatic system disorders	2	(0.3)	2	0	0				2	(0.2)	2	0
Anaemia	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Immune thrombocytopenic purpura	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Immune system disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Food allergy	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Investigations	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Cardiac murmur	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Osteoarthritis	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Psychiatric disorders	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0
Depression suicidal	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)

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

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - T2DM + INS - fas - treatment emergent - NN1250-3582-3667 - summary - safety analysis set

	IDeg OD				IGlar OD				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0
Dermatitis allergic	1	(0.1)	1	0	0				1	(0.1)	1	0

Data is based on the trial NN1250-3582-3667.

N: Number of Subjects, %: Percentage of Subjects, E: Number of Events

R: 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-K.5.3: Studie NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation)

Severe serious adverse events by system organ class and preferred term - insulin experienced metformin mono - treatment emergent - NN1250-3668 - summary - safety analysis set

There is no data for this table

Anhang 4-K.5.4: Studie NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation; Titrations- und Erhaltungsphase Periode 1)

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

Severe Serious Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	279				277				556			
PYE	160.70				161.19				321.89			
Events	14 (5.0)		16	9.96	19 (6.9)		28	17.37	33 (5.9)		44	13.67
Cardiac disorders	5 (1.8)		6	3.73	3 (1.1)		3	1.86	8 (1.4)		9	2.80
Acute myocardial infarction	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Angina unstable	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Acute coronary syndrome	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Angina pectoris	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cardiac failure	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cardiac failure congestive	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Coronary artery disease	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.4)		1	0.62	6 (2.2)		6	3.72	7 (1.3)		7	2.17
Hypoglycaemia	1 (0.4)		1	0.62	5 (1.8)		5	3.10	6 (1.1)		6	1.86
Hyponatraemia	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
General disorders and administration site conditions	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.7)		2	1.24	3 (0.5)		3	0.93
Non-cardiac chest pain	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.7)		2	1.24	3 (0.5)		3	0.93
Nervous system disorders	1 (0.4)		2	1.24	2 (0.7)		3	1.86	3 (0.5)		5	1.55
Carpal tunnel syndrome	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Cerebrovascular accident	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Cervical radiculopathy	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Severe Serious Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypoglycaemic unconsciousness	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Lacunar stroke	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.7)		2	1.24	1 (0.4)		1	0.62	3 (0.5)		3	0.93
Asthma	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Pulmonary oedema	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Hepatobiliary disorders	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Hepatic cyst	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Jaundice cholestatic	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Infections and infestations	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Bronchopulmonary aspergillosis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Sepsis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0		0		2 (0.7)		2	1.24	2 (0.4)		2	0.62
Cervical spinal stenosis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Osteoarthritis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.7)		2	1.24	0		0		2 (0.4)		2	0.62
Breast cancer stage I	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Pancreatic carcinoma	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Psychiatric disorders	0		0		2 (0.7)		3	1.86	2 (0.4)		3	0.93
Bipolar I disorder	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Mental status changes	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1

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

Severe Serious Adverse events by system organ class and preferred term - MonoMet - NN1250-3998 - treatment emergent - summary - Treatment period 1 - safety analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Panic attack	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Renal and urinary disorders	1 (0.4)		1	0.62	1 (0.4)		1	0.62	2 (0.4)		2	0.62
Calculus bladder	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Renal cyst	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Gastrointestinal disorders	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Pancreatitis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Hip fracture	1 (0.4)		1	0.62	0		0		1 (0.2)		1	0.31
Surgical and medical procedures	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Mitral valve repair	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Vascular disorders	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31
Aortic stenosis	0		0		1 (0.4)		1	0.62	1 (0.2)		1	0.31

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), MedDRA version 18.1