

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec (Tresiba®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4C

*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit
einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	15
Abkürzungsverzeichnis.....	21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika der Studienpopulationen.....	41
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte.....	42
4.2.5.2.3 Statistische Methoden.....	57
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	80
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	81
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	111
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	112
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	114
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	114

4.3.1.3.1.2	Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität – RCT	120
4.3.1.3.1.3	Änderung des HbA _{1c} -Wertes – RCT	140
4.3.1.3.1.4	Veränderung der Nierenfunktion – RCT	144
4.3.1.3.1.5	Schwere Hypoglykämien - RCT.....	147
4.3.1.3.1.6	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	207
4.3.1.3.1.7	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT.....	211
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	213
4.3.1.3.2.1	Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie EX1250-4080.....	217
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie EX1250-4080	224
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	280
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	282
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	282
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	282
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	282
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	283
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	283
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	286
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	286
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	286
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	286
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	287
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	287
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	288
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	289
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	289
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	289
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	289
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	289
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	290
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	291
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	291
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	291
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	292
4.4.2.1	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	293
4.4.2.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	295
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	301
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	301
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	301

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	301
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	302
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	302
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	303
4.7 Referenzliste.....	303
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	311
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	315
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	319
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	321
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	417
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	435
Anhang 4-G : Ergänzende Ergebnisse zum Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ aus Studie EX1250-4080	460
Anhang 4-G.1: Schwere Hypoglykämien (SUE) aus Studie EX1250-4080	461
Anhang 4-G.1.1: Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber aus Studie EX1250-4080	461
Anhang 4-G.1.2: Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich aus Studie EX1250-4080	466
Anhang 4-G.1.3: Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt aus Studie EX1250-4080 ...	471
Anhang 4-G.2: Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) aus Studie EX1250-4080	476
Anhang 4-G.2.1: Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber aus Studie EX1250-4080	476
Anhang 4-G.2.2: Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich aus Studie EX1250-4080	482
Anhang 4-G.2.3: Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt aus Studie EX1250-4080	488
Anhang 4-G.3: Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) aus Studie EX1250-4080.....	494
Anhang 4-G.3.1: Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber aus Studie EX1250-4080	494
Anhang 4-G.3.2: Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich aus Studie EX1250-4080	500
Anhang 4-G.3.3: Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt aus Studie EX1250-4080	506
Anhang 4-G.4: Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) aus Studie EX1250-4080.....	512
Anhang 4-G.4.1: Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber aus Studie EX1250-4080	512
Anhang 4-G.4.2: Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich aus Studie EX1250-4080	518
Anhang 4-G.4.3: Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt aus Studie EX1250-4080	524
Anhang 4-G.5: Schwere Hypoglykämien während des Schlafs aus Studie EX1250-4080	530
Anhang 4-G.5.1: Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs	530

Anhang 4-G.5.2: Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs	536
Anhang 4-G.5.3: Sensitivitätsanalyse: Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs	542
Anhang 4-G.5.4: Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs aus Studie EX1250-4080	548
Anhang 4-G.5.5: Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs aus Studie EX1250-4080.....	554
Anhang 4-G.5.6: Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs aus Studie EX1250-4080	560
Anhang 4-G.5.7: Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs aus Studie EX1250-4080	566
Anhang 4-H : Ergänzende Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus Studie EX1250-4080	572
Anhang 4-H.1: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA System Organ Class / Preferred Term.....	573
Anhang 4-H.2: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad.....	612
Anhang 4-H.3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „mild“ ...	613
Anhang 4-H.4: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „moderat“	625
Anhang 4-H.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „schwer“	648

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und zugehörige Begründung..	26
Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt für das vorliegende Anwendungsgebiet C bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit	29
Tabelle 4-3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und zugehörige Begründung..	35
Tabelle 4-4: Definition der für eine Adjudizierung infrage kommenden Ereignisse (Studie EX1250-4080).....	45
Tabelle 4-5: Beschreibung der neuroglykopenischen Symptome einer schweren Hypoglykämie	51
Tabelle 4-6: Erhebungszeiten der Blutzuckerselbstmessungen über alle im Anwendungsgebiet A und B für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.....	54
Tabelle 4-7: Übersicht zu untersuchten Subgruppenmerkmalen sowie Begründung für Trennpunkte	62
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	85
Tabelle 4-15: Kardiovaskuläres Risiko der Studienpopulation - Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	87
Tabelle 4-16: Kardiovaskuläres Risiko der Studienpopulation nach Einschlusskriterien - Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	88
Tabelle 4-17: Kardiovaskuläre Medikation der Studienpopulation zu Studienbeginn - Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	89
Tabelle 4-18: Kardiovaskuläre Medikation der Studienpopulation, die ausschließlich nach Studienbeginn gestartet wurde - Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	89
Tabelle 4-19: Kardiovaskuläre Medikation der Studienpopulation nach Studienbeginn - EX1250-4080 (CSR-Population)	90
Tabelle 4-20: Antidiabetische Medikation der Studienpopulation zu Studienbeginn - Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	91

Tabelle 4-21: Antidiabetische Medikation der Studienpopulation, die ausschließlich nach Studienbeginn gestartet wurde - Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	92
Tabelle 4-22: Antidiabetische Medikation der Studienpopulation (ohne Insulin) nach Studienbeginn - EX1250-4080 (CSR-Population).....	92
Tabelle 4-23: Umstellung von vorherigem Insulintherapieregime auf die Studienmedikation in der Studie EX1250-4080.....	96
Tabelle 4-24: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie EX1250-4080	96
Tabelle 4-25: Alternativer Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie EX1250-4080	97
Tabelle 4-26: Veränderung von Lipid- und Blutdruckwerten von Studienbeginn bis Ende in der Studie EX1250-4080.....	103
Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“	115
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Gesamtmortalität – Tod jeglicher Ursache“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	116
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“	120
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „MACE-3“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	122
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio).....	124
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio).....	126
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio).....	128
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio).....	130
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	132
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“	140
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	141

Tabelle 4-43: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	141
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Veränderung der Nierenfunktion“	144
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Nierenfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Veränderung der Nierenfunktion“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	145
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien tagsüber“	147
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere Hypoglykämien tagsüber“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	149
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	150
Tabelle 4-51: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	151
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	154
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	156
Tabelle 4-54: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	157
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	160
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	161
Tabelle 4-57: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	162
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien nächtlich“	168
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere Hypoglykämien nächtlich“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	170
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	171

Tabelle 4-62: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	172
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	175
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	176
Tabelle 4-65: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	177
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	180
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	181
Tabelle 4-68: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	182
Tabelle 4-69: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien gesamt“	188
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere Hypoglykämien gesamt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	189
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	190
Tabelle 4-73: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	191
Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	194
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	195
Tabelle 4-76: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	196
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	199

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	200
Tabelle 4-79: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	201
Tabelle 4-80: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	207
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	209
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	209
Tabelle 4-84: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“	211
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	212
Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	212
Tabelle 4-88: Übersicht zu untersuchten Subgruppenmerkmalen sowie Begründung für Trennpunkte	214
Tabelle 4-89: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie EX1250-4080 (CSR-Population) (Teil 1)	218
Tabelle 4-90: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie EX1250-4080 (CSR-Population) (Teil 2)	220
Tabelle 4-91: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie EX1250-4080 (CSR-Population) (Teil 3)	222
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für „Gesamtmortalität“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	225
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für „MACE-3“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	228
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	236
Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	255
Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für „Veränderung der Nierenfunktion“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	256
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	257

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	259
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	260
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	262
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	263
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	266
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	268
Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	271
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	273
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	275
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	276
Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	278
Tabelle 4-109: Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	280
Tabelle 4-110: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	283
Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	283
Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	284
Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	284
Tabelle 4-114: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	285

Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	287
Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	287
Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	288
Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	290
Tabelle 4-119: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt für das vorliegende Anwendungsgebiet C bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit	296
Tabelle 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	301
Tabelle 4-121: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	303
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EX1250-4080	417
Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EX1250-4080	436
Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	461
Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	462
Tabelle 4-126: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	463
Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	466
Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	467
Tabelle 4-129: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	468
Tabelle 4-130: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	471
Tabelle 4-131: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	472
Tabelle 4-132: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	473
Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	476
Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	478
Tabelle 4-135: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	479
Tabelle 4-136: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	482

Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	484
Tabelle 4-138: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	485
Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	488
Tabelle 4-140: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	490
Tabelle 4-141: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	491
Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	494
Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	496
Tabelle 4-144: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	497
Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	500
Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	502
Tabelle 4-147: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	503
Tabelle 4-148: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	506
Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	508
Tabelle 4-150: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	509
Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	512
Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	514
Tabelle 4-153: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	515

Tabelle 4-154: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	518
Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	520
Tabelle 4-156: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population) ...	521
Tabelle 4-157: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	524
Tabelle 4-158: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	526
Tabelle 4-159: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	527
Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	530
Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	532
Tabelle 4-162: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	533
Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	536
Tabelle 4-164: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	538
Tabelle 4-165: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	539
Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	542
Tabelle 4-167: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	544
Tabelle 4-168: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	545

Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	548
Tabelle 4-170: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	550
Tabelle 4-171: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	551
Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	554
Tabelle 4-173: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	556
Tabelle 4-174: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	557
Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (I.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung).....	560
Tabelle 4-176: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (I.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio).....	562
Tabelle 4-177: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (I.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	563
Tabelle 4-178: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; nicht-adjustierte Auswertung)	566
Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	568
Tabelle 4-180: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	569

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Identifizierung relevanter Ereignisse für die Adjudizierung in der Studie EX1250-4080 [10].....	43
Abbildung 2: Verteilung der Anteile der Blutzuckerselbstmessungen zur jeweiligen Erhebungszeit.....	54
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 4: Verlauf der Nüchternplasmaglukose-Werte in der Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	99
Abbildung 5: Verlauf der HbA _{1c} -Werte in der Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	100
Abbildung 6: Verlauf der LDL-Cholesterinwerte in der Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	104
Abbildung 7: Empirische Verteilung der LDL-Cholesterinwerte zum Ende der Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	105
Abbildung 8: Verlauf der Blutdruckwerte in der Studie EX1250-4080 (CSR-Population) ..	106
Abbildung 9: Empirische Verteilung der Blutdruckwerte zum Ende der Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	107
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich "Gesamt mortalität – Tod jeglicher Ursache" aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	117
Abbildung 11: „Gesamt mortalität – Tod jeglicher Ursache“ nach Ursache aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	118
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	123
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	125
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	127
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	129
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	131
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	133
Abbildung 18: „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ nach Ursache aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	135
Abbildung 19: „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ nach Art aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	136
Abbildung 20: „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ nach Art aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	138

Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	142
Abbildung 22: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	150
Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	153
Abbildung 24: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	155
Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	159
Abbildung 26: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	161
Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	164
Abbildung 28: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	171
Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	174
Abbildung 30: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	176
Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	179
Abbildung 32: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	181
Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	184
Abbildung 34: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	190
Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	193
Abbildung 36: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	195

Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	198
Abbildung 38: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	200
Abbildung 39: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	203
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Gesamt mortalität – Tod jeglicher Ursache“ (Subgruppenmerkmal „Ethnie“; Ausprägung „Hispanisch oder lateinamerikanisch“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	226
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Gesamt mortalität – Tod jeglicher Ursache“ (Subgruppenmerkmal „Ethnie“; Ausprägung „Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	227
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Afrika“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	229
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Asien“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	230
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Europa“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	231
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Nordamerika“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	232
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Südamerika“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	233
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „OECD-Land“; Ausprägung „Ja“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	234
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „OECD-Land“; Ausprägung „Nein“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	235
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 2“; Ausprägung „USA“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	238
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 2“; Ausprägung „Nicht-USA“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	239
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Afrika“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	240
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Asien“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	241

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Europa“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	242
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Nordamerika“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	243
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Südamerika“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	244
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „OECD-Land“; Ausprägung „Ja“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	245
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „OECD-Land“; Ausprägung „Nein“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	246
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Schweregrad Nierenerkrankung“; Ausprägung „Normal“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	247
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Schweregrad Nierenerkrankung“; Ausprägung „Mild“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	248
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Schweregrad Nierenerkrankung“; Ausprägung „Moderat“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	249
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Schweregrad Nierenerkrankung“; Ausprägung „Schwer“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	250
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Kardiovaskuläres Risiko“; Ausprägung „Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	251
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Kardiovaskuläres Risiko“; Ausprägung „Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	252
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Kardiovaskuläres Risiko“; Ausprägung „Unbekannt“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	253
Abbildung 65: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie EX1250-4080	434
Abbildung 66: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	462
Abbildung 67: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	465

Abbildung 68: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	467
Abbildung 69: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	470
Abbildung 70: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	472
Abbildung 71: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	475
Abbildung 72: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	477
Abbildung 73: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	481
Abbildung 74: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	483
Abbildung 75: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	487
Abbildung 76: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	489
Abbildung 77: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	493
Abbildung 78: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	495
Abbildung 79: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	499
Abbildung 80: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	501
Abbildung 81: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	505
Abbildung 82: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	507
Abbildung 83: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	511
Abbildung 84: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	513
Abbildung 85: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	517
Abbildung 86: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	519
Abbildung 87: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population) ...	523

Abbildung 88: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	525
Abbildung 89: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	529
Abbildung 90: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	531
Abbildung 91: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	535
Abbildung 92: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	537
Abbildung 93: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	541
Abbildung 94: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	543
Abbildung 95: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	547
Abbildung 96: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	549
Abbildung 97: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	553
Abbildung 98: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	555
Abbildung 99: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	559
Abbildung 100: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (I.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	561
Abbildung 101: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (I.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population).....	565
Abbildung 102: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	567
Abbildung 103: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	571

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
dL	Deziliter
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
DUN	Dispensing Unit Number
E	Einheit
EAC	Event Adjudication Committee (Endpunkt-Bewertungskomitee)
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EUCTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HbA _{1c}	glykiertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
ICTRP WHO	International Clinical Trials Registry Platform World Health Organization
IDeg	Insulin degludec
IGlar	Insulin glargin

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
IV/WRS	Interactive Voice/Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
LPLV	Last Patient Last Visit
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
m ²	Quadratmeter
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event (kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
NPG	Nüchternplasmaglukose
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum/Orale Antidiabetika
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
PYE	Patient Years (Patientenjahre)

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGLT	Sodium Dependent Glucose Transporter
SMQ	Standardised MedDRA Query
SoC	Standard of Care
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
3W	3 Wochen

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Insulin degludec (IDeg, Tresiba®) in der Mono- oder Kombinationstherapie (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (*Patientenpopulation*). Die Bewertung erfolgt auf Basis von Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) (*Studientypen*) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT, siehe unten) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Ein separates Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für das vorliegende Anwendungsgebiet („Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse“) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat nicht stattgefunden.

Novo Nordisk Pharma GmbH folgt bei der Festlegung der Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet C bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA und berücksichtigt, dass sich die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachteten Patienten in einer antidiabetischen Therapiesituation befinden, die eine Insulintherapie erforderlich macht. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wird daher die zVT als *Insulin + Standard of Care (SoC)* festgelegt. SoC umfasst die antidiabetische Begleittherapie und die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard.

Datenquellen

Die Nutzenbewertung wurde anhand einer RCT durchgeführt, die bei einer systematischen Informationsbeschaffung identifiziert wurde und den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprach (Tabelle 4-3). 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.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung wurden RCT mit Insulin degludec in der Mono- oder Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, und mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen.

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 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse	A1: Andere Indikation als E1	Studienbericht [1]
Intervention	E2: Insulin degludec (1x täglich) in der Mono- oder Kombinationstherapie + Standardtherapie ^a	A2: Andere Intervention als E2	Fachinformation [2]
Vergleichstherapie ^b	E3: Insulin ^b + SoC ^a ,	A3: Andere Vergleichstherapie als E3	Niederschrift G-BA Beratung [3]
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 [4] bzw. G-BA Beratung [3]
Studientypen	E5: RCT	A5: Keine RCT	G-BA Verfahrensordnung [5]
Studiendauer	E6: Mindestens 24 Wochen	A6: Weniger als 24 Wochen	EMA [6]
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation, gepoolte Analyse, tierexperimentelle Studie	Ausreichende Informationen zur Bewertung der Studie

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
a: SoC (Standardtherapie) umfasst die antidiabetische Begleittherapie und die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard. b: Neben Humaninsulin wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulinnanaloge eingesetzt wurden. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinnanaloge auf Humaninsulin siehe Modul 3C, Abschnitt 3.1.2.			

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, HbA_{1c}¹-Kategorie, Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), Diabetesdauer, HbA_{1c}-Wert, Nüchternplasmaglukose (NPG), antidiabetische und kardiovaskuläre Behandlung zum Screening und reguläres Titrationsziel) beschrieben.

Für diese Nutzenbewertung wurden, im Vergleich zu den ursprünglichen, für den Studienbericht verwendeten statistischen Methoden der relevanten eingeschlossenen Studie, 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, BMI-Kategorie, Ethnie, Rasse, Nierenerkrankung, Geschlecht, kardiovaskuläres Risiko, Diabetesdauer, HbA_{1c}-Kategorie, OECD²-Land, Region, reguläres Titrationsziel, antidiabetische und kardiovaskuläre Behandlung zum Screening (bzw. zum Studienbeginn) und nach Beginn der Studie.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung für Insulin degludec in der Mono- oder Kombinationstherapie an erwachsenen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wurde in der Informationsbeschaffung die Studie EX1250-4080 eingeschlossen.

¹ HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin

² OECD: Organisation for Economics Cooperation and Development

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

EX1250-4080 war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische (438 Studienzentren), multinationale (20 Länder), Phase 3b-, Treat-to-target, Langzeitstudie mit zwei Behandlungsarmen, in der die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec (100 E/mL) gegenüber Insulin glargin (IGlar, 100 E/mL) (beide in Kombination mit Standardtherapie) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen, einen $HbA_{1c} \geq 7\%$ bzw. $< 7\%$ bei ≥ 20 E/Tag Basalinsulin hatten und die mit einem oder mehreren oralen oder injizierbaren Antidiabetika behandelt wurden, untersucht wurde. Die Studie EX1250-4080 hatte zum Ziel, die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin bei der oben beschriebenen Patientenpopulation zu untersuchen. Die Studie hat insgesamt 7.637 Studienteilnehmer randomisiert. Die Dauer der Studie war ereignisgesteuert und die mediane Beobachtungsdauer belief sich auf 1,99 Jahre. Demnach entspricht sie nach der Verfahrensordnung des G-BA dem Evidenzgrad Ib [5].

Das Verzerrungspotential wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Die für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant, valide und adäquat operationalisiert. Die Behandlung in der Studie orientierte sich an lokalem Standard. Die Mehrheit (80,5 %) der eingeschlossenen Studienteilnehmer kam aus EU-Ländern und Nordamerika. Es wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsstandard in diesen Ländern prinzipiell vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext ist. Ferner setzt sich die Patientenpopulation aus Patienten mehrheitlich kaukasischer Herkunft zusammen (75,6 %). Zudem zeigt insbesondere die Subgruppenanalyse zu OECD-Ländern keine relevanten Effektmodifikationen (im Sinne statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschiede bei entgegengesetzter Effektrichtung), siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Ergebnisse sind innerhalb der Studie konsistent, so dass zusammenfassend mit der Studie EX-1250-4080 eine Studie zur Bewertung vorliegt, die eine hohe Validität aufweist. Somit kann die Studie EX 1250-4080 als Einzelstudie zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Insulin degludec in der Mono- oder Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber der zVT Insulin + SoC einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß zusammengefasst. Für den Nachweis des Zusatznutzens zieht Novo Nordisk Insulinanaloga als Insulinkomponente der zVT heran.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt für das vorliegende Anwendungsgebiet C bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDeg vs. zVT aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)			
Gesamtmortalität	HR: 0,91 [0,75;1,11]; p = 0,3516	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)			
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität			
MACE-3 ^a	HR: 0,91 [0,78;1,06]; p = 0,2091	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	HR: 0,95 [0,68;1,31]; p = 0,7369	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	HR: 0,91 [0,78;1,07]; p = 0,2510	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	MWD: 0,01 [-0,05;0,07]; p = 0,7788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Veränderung der Nierenfunktion	MWD: 0,32 [-0,54;1,17]; p = 0,4697	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verringerung von Nebenwirkungen			
Schwere Hypoglykämien tagsüber			
ADA, EAC-bestätigt	RR: 0,74 [0,60;0,91]; p = 0,0052 Rate Ratio: 0,62 [0,48;0,80]; p = 0,0002	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	RR: 0,74 [0,59;0,94]; p = 0,0133 Rate Ratio: 0,72 [0,55;0,95]; p = 0,0185	geringer Zusatznutzen	Beleg

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

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDeg vs. zVT aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Schwere Hypoglykämien nächtlich			
ADA, EAC-bestätigt	RR: 0,52 [0,35;0,77]; p = 0,0011 Rate Ratio: 0,47 [0,31;0,73]; p = 0,0008	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	RR: 0,56 [0,36;0,87]; p = 0,0112 Rate Ratio: 0,51 [0,31;0,84]; p = 0,0076	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Schwere Hypoglykämien gesamt			
ADA, EAC-bestätigt	RR: 0,74 [0,62;0,89]; p = 0,0016 Rate Ratio: 0,60 [0,48;0,76]; p < 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	RR: 0,75 [0,61;0,92]; p = 0,0053 Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; p = 0,0042	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,97 [0,92;1,03]; p = 0,3134	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,90 [0,75;1,09]; p = 0,2929	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
a: Kombiniertes Endpunkt (MACE-3) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“.			
Statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind fett hervorgehoben. Darstellung von Hedges' g nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.			

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

- Schwere Hypoglykämien (American Diabetes Association (ADA), External Adjudication Committee (EAC) -bestätigt) tagsüber:
RR (relatives Risiko): 0,74 [0,60;0,91]; $p = 0,0052$ bzw. Rate Ratio: 0,62 [0,48;0,80];
 $p = 0,0002$
- Schwere Hypoglykämien (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE); i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber:
RR: 0,74 [0,59;0,94]; $p = 0,0133$ bzw. Rate Ratio: 0,72 [0,55;0,95]; $p = 0,0185$
- Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich:
RR: 0,52 [0,35;0,77]; $p = 0,0011$ bzw. Rate Ratio: 0,47 [0,31;0,73]; $p = 0,0008$
- Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich:
RR: 0,56 [0,36;0,87]; $p = 0,0112$ bzw. Rate Ratio: 0,51 [0,31;0,84]; $p = 0,0076$
- Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt:
RR: 0,74 [0,62;0,89]; $p = 0,0016$ bzw. Rate Ratio: 0,60 [0,48;0,76]; $p < 0,0001$
- Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt:
RR: 0,75 [0,61;0,92]; $p = 0,0053$ bzw. Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; $p = 0,0042$

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

Aus den durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich keine relevanten Effektmodifikationen.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Benötigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin, um eine adäquate Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von diabetischen Folgekomplikationen zu erreichen, ist diese Insulintherapie alternativlos. Eine adäquate Blutzuckereinstellung 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. Dabei sind schwere Hypoglykämien 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. Grundsätzlich schwächt jede stattgefundene Hypoglykämie die physiologische Gegenregulation und führt letztendlich zu einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, durch die sich das Risiko, in Zukunft weitere Hypoglykämien zu erleiden, um ein Vielfaches erhöht. 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 3C, Abschnitt 3.2.2).

Unter Insulin degludec wurden bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der Studie EX1250-4080 sowohl das Risiko, mindestens eine **schwere Hypoglykämie** zu erleiden (Relatives Risiko, RR), als auch die Ereignisrate für **rezidivierende schwere Hypoglykämien** (Rate Ratio) im Vergleich zur zVT statistisch signifikant verringert. Dieser positive Effekt von Insulin degludec zeigte sich für alle Ereignisse unabhängig von der Tageszeit („Schwere Hypoglykämien gesamt“, „Schwere Hypoglykämien tagsüber“ und „Schwere Hypoglykämien nächtlich“). Besonders wichtig ist dabei die Reduktion von **nächtlichen schweren Hypoglykämien**. Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann dieser in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden, die einen Übergang in eine schwere Hypoglykämie verhindern. Im Gegensatz dazu ist der Patient bei einer nächtlich auftretenden Hypoglykämie dieser praktisch ausgeliefert und hat keine Möglichkeit, 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. Schwere nächtliche Hypoglykämien können in Folge von Herzrhythmusstörungen zum Tod führen. Vor allem nachts erhöhen auch asymptomatische Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Arrhythmie-Raten, insbesondere ventrikuläre Rhythmusstörungen (für Details siehe Modul 3C, Abschnitt 3.2.2). Zwei wichtige Faktoren für die Entstehung von nächtlichen Hypoglykämien sind der physiologische circadiane Insulinbedarf und die Variabilität der Insulinwirkung. In der Nacht sind Schwankungen des Insulinbedarfs ausgeprägter als tagsüber und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen. Um die Sicherheit eines lang wirksamen Basalinsulins mit Hinblick auf die Nebenwirkung „Hypoglykämie“ zu untersuchen, ist daher das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien besonders zu berücksichtigen (für Details siehe Modul 3C, 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“.

Die **Reduktion „schwerer (rezidivierender) Hypoglykämien (tagsüber, nächtlich und gesamt)“ bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung** in der Studie EX1250-4080 stellt gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar. Diese für Insulin degludec im Vergleich zur zVT vorteilhaften Hypoglykämie-Ergebnisse bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zeigen sich konsistent für alle zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Operationalisierungen und alle betrachteten Effektmaße.

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

Somit ergibt sich in der **Gesamtschau** aufgrund der besonderen Güte der zugrunde gelegten Studie EX1250-4080 für Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.4.1) ein **Beleg 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 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (*Patientenpopulation*), basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Studientypen*) im Vergleich zur *zweckmäßigen Vergleichstherapie* (siehe unten) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die in diesem Anwendungsgebiet betrachteten Patienten befinden sich in einer antidiabetischen Therapiesituation, die eine Insulintherapie erforderlich macht (Ausprägungen siehe Kapitel 3.1.2). Für den Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wird daher als zVT *Insulin + SoC* (Standardtherapie, definiert als Hintergrundtherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risiken, gemäß lokalem Standard) herangezogen.

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 4-3 genannten Kriterien bei der Wahl der Studien berücksichtigt:

Tabelle 4-3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und zugehörige Begründung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	E1: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse	A1: Andere Indikation als E1	Studienbericht [1]
Intervention	E2: Insulin degludec (1x täglich) in der Mono- oder Kombinationstherapie + Standardtherapie ^a	A2: Andere Intervention als E2	Fachinformation [2]
Vergleichstherapie ^b	E3: Insulin ^b + SoC ^a ,	A3: Andere Vergleichstherapie als E3	Niederschrift G-BA Beratung [3]
Endpunkte	E4: Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	A4: Keine Angabe zu mindestens einem der in E4 genannten patienten-relevanten Endpunkte	AM-NutzenV [4] bzw. G-BA Beratung [3]
Studientypen	E5: RCT	A5: Keine RCT	G-BA Verfahrensordnung [5]
Studiendauer	E6: Mindestens 24 Wochen	A6: Weniger als 24 Wochen	EMA [6]
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation, gepoolte Analyse, tierexperimentelle Studie	Ausreichende Informationen zur Bewertung der Studie

a: SoC (Standardtherapie) umfasst die antidiabetische Begleittherapie und die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard.

b: Neben Humaninsulin wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulinaloga eingesetzt wurden. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinaloga auf Humaninsulin siehe Modul 3C, Abschnitt 3.1.2.

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
- EUCTR
- PharmNet.Bund
- ICTRP Search Portal

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine Einschränkungen der Recherche bezüglich 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 Rechschritte. 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 Abschnitt 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.

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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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 des Studienprotokolls, statistischen Analyseplans und Studienberichts 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.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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 Studie erfolgte im Abschnitt 4.3.1 anhand relevanter demographischer und klinischer Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn sowie anhand der in der Studie 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; 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 zu Studienbeginn (diverse Ausprägungen)
- Reguläres Titrationsziel (NPG-Zielwert: 71-90 Milligramm/Deziliter (mg/dL))

Entsprechend der im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachteten Patientenpopulation werden weiterhin kardiovaskuläre Risikofaktoren und die diesbezügliche begleitende Therapie ausführlich beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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 der eingeschlossenen Studie Ergebnisse berichtet wurden. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden im Rahmen der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie nicht erhoben und werden daher nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Adjudizierung in der Studie EX1250-4080

Entsprechend der Vorgaben der Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (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 [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 Endpunkte sind (zur Zuweisung der medizinischen Fachrichtung zu den zu adjudizierenden Endpunkten siehe Tabelle 4-4). Die Identifizierung relevanter Ereignisse erfolgte nach vordefinierten Kriterien [10] und ist in der nachfolgenden Abbildung 1 dargestellt:

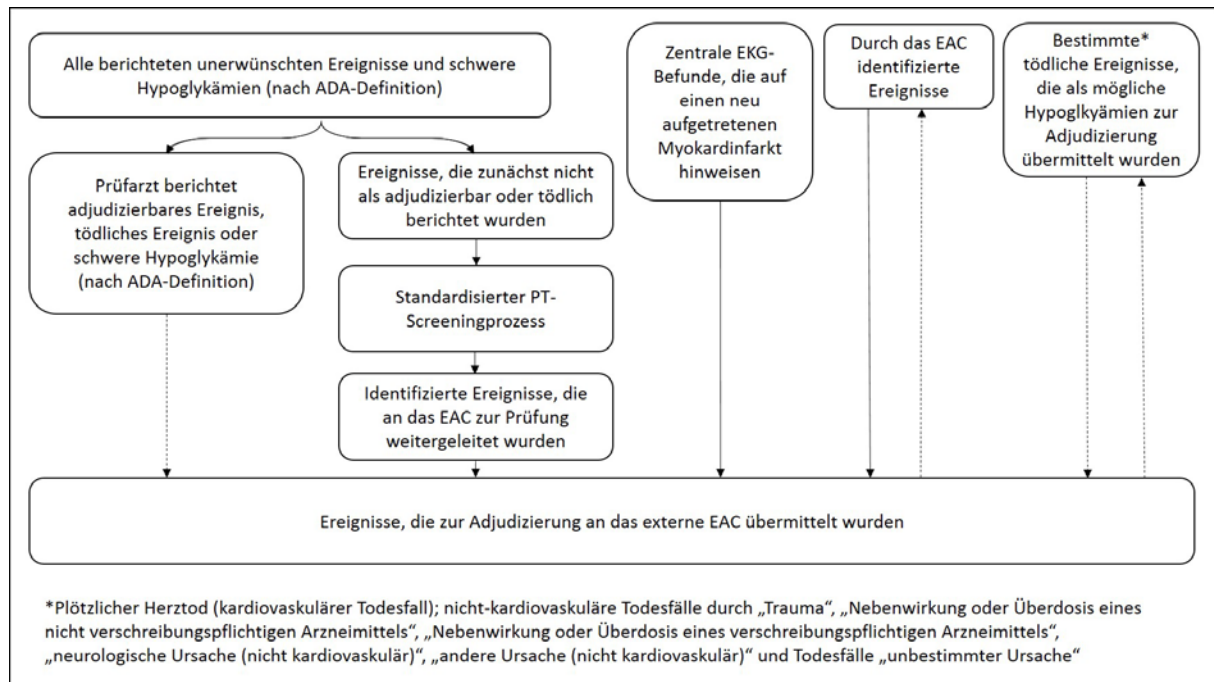


Abbildung 1: Identifizierung relevanter Ereignisse für die Adjudizierung in der Studie EX1250-4080 [10]

Die für eine Adjudizierung infrage kommenden Ereignisse bestanden einerseits aus von den Prüfärzten gemäß Tabelle 4-4 identifizierten Ereignissen und andererseits aus durch Novo Nordisk in einer Recherche in allen aufgetretenen unerwünschten Ereignissen mittels standardisierter MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries (um möglicherweise nicht erkannte Ereignisse zu ermitteln) identifizierten Ereignissen.

Hierfür wurden folgende MedDRA Queries verwendet:

- „Ischaemic heart disease“ (Standardised MedDRA Query (SMQ)) und „Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular conditions“ (SMQ) für die Identifizierung kardiovaskulärer Ereignisse in allen erfassten unerwünschten Ereignissen und
- „Accidents and injuries“ (SMQ – narrow scope), „Convulsions“ (SMQ – broad scope) und „Hypoglycaemia“ (Novo Nordisk maintained search string 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 zentrale Elektrokardiogramm (EKG)-Befunde, die auf einen neu aufgetretenen Myokardinfarkt hinweisen, und ausgewählte Todesfälle bezüglich eines Zusammenhang mit Hypoglykämien für die Adjudizierung berücksichtigt.

Die Studienzentren haben den Mitgliedern des Komitees für jedes zu adjudizierende Ereignis ein Unterlagenpaket zusammengestellt. Dies beinhaltete beispielsweise die Beschreibung des Ereignisses, den Autopsiebericht, die Anamnese bei Aufnahme ins Krankenhaus, die Laboraten, 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 [10]).

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 4-4: Definition der für eine Adjudizierung infrage kommenden Ereignisse (Studie EX1250-4080)

Ereignis	Definition	Bewertet durch
Akutes Koronarsyndrom	Alle Ätiologien eines Myokardinfarkts: • Spontaner Myokardinfarkt (einschließlich Reinfarkt) • Ischämischer Myokardinfarkt aufgrund einer Imbalance von Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot • Perkutane Koronarintervention aufgrund eines Myokardinfarkts (einschließlich Myokardinfarkt, der mit einer Stentthrombose assoziiert ist) • Myokardinfarkt aufgrund eines Koronararterien-Bypasses • Stummer Myokardinfarkt Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris Alle Ereignisse mit Symptomen einer Myokardischämie, die zu einer Hospitalisierung führten	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 zurückzuführen ist.	Neurologen
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 EACs ergibt sich eine erhöhte Validität bezüglich der Bewertung kardiovaskulärer und hypoglykämischer Ereignisse in der vorliegenden Studie.

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)

Gesamtmortalität

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 [11, 12].

Operationalisierung:

- **Tod jeglicher Ursache** („während der Studie“) - analysiert als Zeit bis zum Auftreten. „Während der Studie“: *Todesdatum* im gesamten Studienzeitraum, definiert als Beginn der randomisierten Behandlung bis Datum der patientenindividuellen Follow-up Visite (30-tägiger Nachbeobachtungszeitraum nach Ende der Behandlung). Falls keine Follow-up Visite stattfand, wurde das Datum des letzten Kontaktes, letzten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses oder das Todesdatum vor Studienende (LPLV) als Enddatum angenommen.

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

Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)

Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität

Patientenrelevanz: Kardiovaskuläre Mortalität bildet unmittelbar das Überleben eines Menschen ab und ist somit patientenrelevant. Die Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen wird in der NVL als Behandlungs- und Therapieziel angesehen [13]. 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 Morbidität“ als patientenrelevanten Endpunkt berücksichtigt [11, 12].

Operationalisierung:

- Kombiniertes Endpunkt (MACE-3) bestehend aus den folgenden Ereignissen („während der Studie“):
 - Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (entsprechend der FDA-Empfehlung [14] einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)
 - Nicht-tödlicher Schlaganfall
 - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris
- Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz
- Während der Studie: *Ereignisdatum* im gesamten Studienzeitraum, definiert als Beginn der randomisierten Behandlung bis Datum der patientenindividuellen Follow-up Visite (30-tägiger Nachbeobachtungszeitraum nach Ende der Behandlung). Falls keine Follow-up Visite stattfand, wurde das Datum des letzten Kontaktes, letzten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses oder das Todesdatum vor Studienende (LPLV) als Enddatum angenommen.

Validität: In der Studie wurden alle Ereignisse (wie oben beschrieben, außer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) durch ein unabhängiges, verblindetes EAC beurteilt. Nur durch das EAC bestätigte Ereignisse wurden in die Analysen (Zeit bis zum ersten Ereignis) 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 [13]. 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 [13].

Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes müssen unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien beurteilt werden [13, 16, 17].

Operationalisierung:

- Messung des HbA_{1c}-Wertes mittels Standardmethoden im Zentrallabor.
- Die Änderung des HbA_{1c}-Wertes wurde als Differenz des Wertes nach 24 Monaten gegenüber Studienbeginn dargestellt.

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

Veränderung der Nierenfunktion

Patientenrelevanz: Die Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (unter anderem Dialyse) ist gemäß NVL ein Therapieziel beim Diabetes mellitus Typ 2 [13]. Die Veränderung der Nierenfunktion stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Dieser Endpunkt wurde vom G-BA bereits in vergangenen Nutzenbewertungen zum Diabetes mellitus Typ 2 berücksichtigt und gilt als patientenrelevant [11, 12].

Operationalisierung

- Messung des Kreatinin-Wertes im Zentrallabor und Berechnung der *estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) nach *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)-Formel.
- Die Veränderung der Nierenfunktion wurde als Differenz des eGFR-Wertes nach 24 Monaten gegenüber Studienbeginn dargestellt.

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

Verringerung von Nebenwirkungen

Schwere Hypoglykämien

Patientenrelevanz: Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie ist gemäß NVL ein Therapieziel beim Diabetes mellitus Typ 2 [13] und eine der in der AM-NutzenV genannten Zielgrößen [4]. Hypoglykämien stellen eine für die medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 typische Nebenwirkung dar. Gerade schwere Hypoglykämien stellen neben nicht-schweren 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). 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 [11, 12]. Somit ist der Endpunkt „Hypoglykämien“ als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen (siehe auch Module 3, Abschnitt 3.2.2).

In der Studie EX1250-4080 wurden nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (zum Beispiel (z.B.) auch Hypoglykämien) im Einklang mit Empfehlungen der FDA zur Erhebung von Sicherheitsdaten bei Studien in einer fortgeschrittenen Phase [18] nicht systematisch erfasst (siehe weiter unten). Daher werden im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich schwere Hypoglykämien berichtet.

Operationalisierung: In der Studie EX1250-4080 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, EMA). Auch in der kürzlich erschienenen, deutschen S3-Leitlinie zum Diabetes mellitus Typ 1 wird eine schwere Hypoglykämie definiert als „Selbsttherapie nicht möglich“ [19]. 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 [19].

In der Studie EX1250-4080 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, Patiententagebuch) 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)“.

Zusätzlich wird basierend auf der Auswertung von „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“⁶ 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)“.

Diese bestehen aus

- Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurden (bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (SUE)“) *oder*
- Hypoglykämien, die durch die Gabe von intravenöser 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 Handlungsunfähigkeit⁷; 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 4-5 aufgelistet.

⁶ Dies kann als adäquat angesehen werden, da Fremdhilfe ein zwingendes Erfordernis war.

⁷ „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.

Tabelle 4-5: Beschreibung der neuroglykopenischen Symptome einer schweren Hypoglykämie

Beschreibung der neuroglykopenischen Symptome einer schweren Hypoglykämie	Quelle
• “[...] 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 [20, 21]
„Typische Symptome der Hypoglykämie [...]: Neuroglykopenische Symptome [...] Bewusstseins- und Handlungseinschränkung; Bewusstlosigkeit; Krämpfe“.	Evidenzbasierte deutsche S3-Leitlinien [19]
• “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 [22-24]
“Bewusstseinsstörungen, Krämpfe, Koma”	Lehrbücher [25]
“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]

Schwere Hypoglykämien wurden „während der Studie“ ausgewertet: *Hypoglykämie-Ereignisdatum* im gesamten Studienzeitraum, definiert als Beginn der randomisierten Behandlung bis Datum der patientenindividuellen Follow-up Visite (30-tägiger Nachbeobachtungszeitraum nach Ende der Behandlung). Falls keine Follow-up Visite stattfand, wurde das Datum des letzten Kontaktes, letzten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses oder das Todesdatum vor Studienende (LPLV) als Enddatum angenommen.

Validität: In der Studie EX1250-4080 unterlagen schwere Hypoglykämien gemäß ADA-Definition der verblindeten Beurteilung durch ein EAC (siehe hierzu Beschreibung der Adjudizierung am Beginn von Abschnitt 4.2.5.2.2). 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. EAC-bewertete Ereignisse werden daher für die beiden primären Analysen „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ und „Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ im vorliegenden Dossier herangezogen (ergänzend dargestellt: Einzelkomponenten (siehe Anhang 4-G) bzw. Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.4)).

Schwere 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 [26].

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 [27] und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen [28, 29]. Gründe für die Variabilität des nächtlichen Insulinbedarfs können körperliche Aktivität im Tagesverlauf (sieben bis elf Stunden nach 45 Minuten körperlicher Aktivität besteht erhöhter Glucosebedarf [30]) sowie der Genuss von Alkohol am Abend sein [31]. Der Einfluss von gegebenenfalls zum Abendessen verabreichten Bolusinsulins als Faktor für das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien ist vernachlässigbar: Bereits nach drei bis fünf Stunden klingt [32] 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 „Schwere Hypoglykämien nächtlich“ war die gleiche Operationalisierung wie von „Schweren Hypoglykämien“ (siehe oben), jedoch nur im in allen Insulin degludec-Studien a priori definierten Zeitraum von 00:01-05:59 Uhr (beide Erhebungszeiten inklusive).

Validität: Eine präzise Definition liegt für nächtliche Hypoglykämien derzeit nicht vor [33]. In anderen klinischen Studien [33] und in entsprechenden Angaben in Konsensus-Statements bzw. in Empfehlungen zur Nutzung von kontinuierlichen Glukosemessgeräten [34, 35] 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.

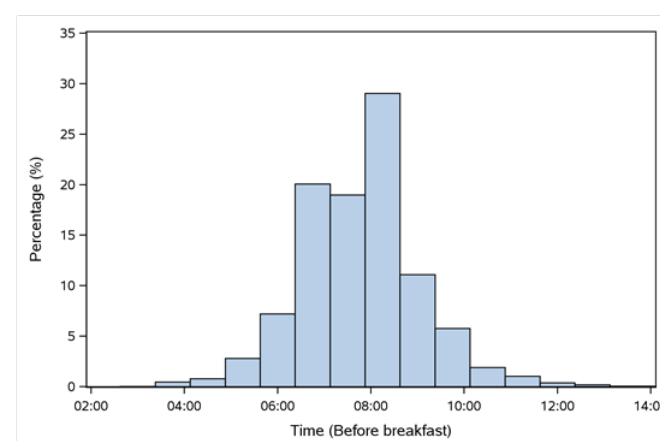
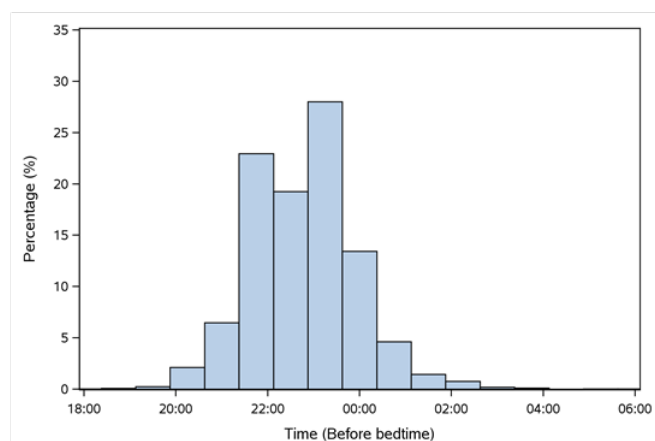
Der gewählte Zeitraum von 00:01-05:59 Uhr (beide Erhebungszeiten inklusive) stellt somit einen klar definierten, vor allem für internationale Studien adäquat gewählten und zwischen verschiedenen Studien vergleichbaren Zeitraum dar, der a priori festgelegt wurde.

Um die oben begründete Validität der gewählten Operationalisierung der nächtlichen Hypoglykämien (00:01-05:59 Uhr, beide Erhebungszeiten inklusive) zusätzlich im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung zu überprüfen, wurden die mittleren Erhebungszeiten der Blutzuckerselbstmessungen aller Patienten aus allen für das vorliegende Nutzendossier relevanten Studien⁸ 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“ [36] dar. Die Ergebnisse der oben genannten Analysen der Erhebungszeiten der Blutzuckerselbstmessungen anhand der 9-Punkte-Profile sind in Tabelle 4-6 und Abbildung 2 präsentiert.

⁸ Ausgenommen Studie EX1250-4080, da in dieser Studie keine Erhebungszeiten für die Blutzuckerselbstmessung erfasst wurden.

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

Blutzuckerselbstmessungen aus den Studien ⁸ von	Erhebungszeiten 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



Anteil der Blutzuckerselbstmessungen zur jeweiligen Erhebungszeit aus den Studien der Anwendungsgebiete A und 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 ca. 00:39 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 oder danach durchgeführt. Dies zeigt, dass die Patienten nach den genannten Erhebungszeiten bereits wieder wach waren.

Die Ergebnisse dieser Auswertungen bestätigen somit, dass das vom G-BA als „allgemein gebräuchliche Definition“ bezeichneten Zeitintervall von „zwischen Schlafengehen nach der Abendinjektion und Aufstehen am Morgen/vor der morgendlichen Injektion“ [36] 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 der Studie EX1250-4080 war zusätzlich die Frage, ob eine Hypoglykämie während des Schlafs auftrat, in den Prüfbögen enthalten. Daher werden aus Transparenzgründen die Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien während des Schlafs“ ergänzend in Anhang 4-G.5: 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 (siehe Modul 4B) prädefinierte Operationalisierung. Aus Konsistenzgründen wurde daher dieser Zeitraum auch für „Schwere Hypoglykämien während des Schlafs“ in der Studie EX1250-4080 herangezogen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Patientenrelevanz: Die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ stellen regelhaft darzustellende Endpunkte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dar (siehe z.B. [11, 12]. Sie bilden die Zielgröße „Verringerung von Nebenwirkungen“ aus der AM-NutzenV [4] unmittelbar ab.

Operationalisierung „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

- Jedes Ereignis, auf das einer der folgenden Punkte zutraf, wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis 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.
- Die vermutete Übertragung eines Krankheitserregers mit der Studienmedikation musste immer als „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ gezählt werden.
 - Hypoglykämien und kardiovaskuläre Ereignisse sind in diesem Endpunkt ebenfalls enthalten.

Gemäß G-BA Beratung [3] wurden ergänzend schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class/Preferred Term sowie nach Schweregrad berichtet (letztere siehe Anhang 4-H).

Operationalisierung „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

- Dauerhafte Beendigung der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Validität: Die Erfassung und Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgte basierend auf internationalen Standards gemäß MedDRA (Version 19.0) und ist somit valide.

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

Da das allgemeine Sicherheitsprofil von Insulin degludec bereits in einer Vielzahl anderer Studien (gemäß Fachinformation mit 4.275 Patienten, davon 1.102 mit Diabetes mellitus Typ 1 und 3.173 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [2]) umfangreich untersucht wurde, beschränkte sich die Erhebung unerwünschter Ereignisse in der Studie EX1250-4080 auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, auf unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, auf Medikationsfehler, die zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis führten und auf unerwünschte Ereignisse in Bezug auf technische Beschwerden⁹. Dieses Vorgehen steht im Einklang mit Empfehlungen der FDA zur Erhebung von Sicherheitsdaten bei Studien in einer fortgeschrittenen Phase [18]. Somit liegen für die Studie EX1250-4080 bezüglich nicht-schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (einschließlich nicht-schwerer Hypoglykämien) keine Ergebnisse vor.

4.2.5.2.3 Statistische Methoden

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

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

- a) Betrachtung des Risikos, (mindestens) ein hypoglykämisches Ereignis zu erleiden. Dieses Risiko wird abgebildet durch das statistische Effektmaß *Relatives Risiko* (RR).
- b) Betrachtung der Ereignisrate, die ausdrückt, wie häufig die Patienten Hypoglykämien im betrachteten Zeitraum erleben (= wiederholt auftretende, rezidivierende Hypoglykämien). Das Verhältnis dieser Hypoglykämie-Ereignisraten der untersuchten Insuline wird durch das statistische Effektmaß *Rate Ratio* ausgedrückt.

⁹ Die Ausnahme hiervon bilden Patienten aus Japan, da japanische Behörden die Erhebung (nicht-schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse gefordert haben

Da jede Hypoglykämie ein Risiko für den Patienten und sein Umfeld darstellt [13], 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 [37-39]. 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 Behandlung als fixer Faktor.

Time-to-Event Endpunkte wurden mittels einer Cox-Regression mit Behandlung als fixer Faktor und einem Interaktionsterm für den Subgruppentest als einzige erklärende Variable ausgewertet.

Kontinuierliche Endpunkte wurden mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) mit Visite und Behandlung als fixe Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate ausgewertet. Das Modell enthält weiterhin die Visite und die Interaktion zwischen Visite und allen erklärenden Variablen (außer Visite). Hierfür wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet, die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Satterthwaite geschätzt.

Die Studie EX1250-4080 umfasst relativ viele Patienten bei einer gleichzeitig relativ geringen Anzahl von Visiten. Somit unterliegen die MMRM-Analysen der Studie EX1250-4080 einem geringen Risiko für Konvergenzprobleme. Daher wurde die ursprüngliche, für den Studienbericht der Studie EX1250-4080 verwendete, unstrukturierte Kovarianzmatrix für die post-hoc Dossierauswertungen beibehalten.

Zur Bewertung der klinischen Relevanz wurde das Effektmaß Hedges' g^{10} [40] 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 [40].

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen 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 4.2.5.5).

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

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine relevante Studie für dieses Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte (Tabelle 4-11).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Endpunkte „Schwere Hypoglykämien tagsüber“/„Schwere Hypoglykämien nächtlich“/„Schwere Hypoglykämien gesamt“

Ergänzend zur primären Analyse dieser Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2 und Tabelle 4-47) wurde die folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“: In Studie EX1250-4080 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.

Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Zur Vermeidung von Doppelzählungen hypoglykämischer Ereignisse wurden die oben genannten Endpunkte ohne hypoglykämische Ereignisse (Standardised MedDRA Query „Hypoglycaemia“¹⁴) ausgewertet. Diese Sensitivitätsanalysen werden bezeichnet als „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“.

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.

¹⁴ 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.

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.

Um den oben genannten Vorgaben der Dossiervorlage zu entsprechen wurden die in das Dossier eingeschlossenen patientenrelevante Endpunkte (Ausnahme siehe unten) bezüglich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Diese sind, nebst einer Begründung für die Wahl der Trennpunkte, in der folgenden Tabelle 4-7 dargestellt. Dabei berücksichtigt sind sowohl a priori in der Studie EX1250-4080 definierte Subgruppenmerkmale als auch post-hoc für die vorliegende Nutzenbewertung definierte Subgruppenmerkmale.

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.

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

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals	Begründung für die Wahl der Trennpunkte
Alter 1	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	A priori definiert [1]
Alter 2	< 70 Jahre ≥ 75 Jahre	A priori definiert [1]
BMI-Kategorie	< 30 kg/m² ≥ 30 kg/m²	A priori definiert [1]
Ethnie	- Hispanisch oder lateinamerikanisch - Nicht Hispanisch oder lateinamerikanisch - Unbekannt	A priori definiert [1]
Rasse	- Weiß - Nicht-weiß	A priori definiert [1]
Schweregrad Nierenerkrankung	- Normal (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m²) - Mild (60 ≤ eGFR < 90 mL/min/1,73m²) - Moderat (30 ≤ eGFR < 60 mL/min/1,73m²)	A priori definiert [1]

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals	Begründung für die Wahl der Trennpunkte
	Schwer (eGFR < 30 mL/min/1,73m²)	
Geschlecht	- Männlich - Weiblich	A priori definiert [1]
Kardiovaskuläre Medikation	- Mit Statinen - Ohne Statine	A priori definiert [1]
Kardiovaskuläres Risiko	- Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung^a - Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen^a - Unbekannt	A priori definiert [1]
Diabetesdauer	≤ 15 Jahre > 15 Jahre	A priori definiert [1]
HbA _{1c} -Kategorie	< 8 % ≥ 8 %	A priori definiert [1]
Insulinerfahren zum Screening	- Ja - Nein	Abbildung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums gemäß Dossievorlage
Anzahl Vortherapien (außer Insulin) zum Zeitpunkt des Screenings	- Jegliche Insulintherapie ≥ 2 blutzuckersenkende Arzneimittel (ohne Insulin) - Andere Vortherapie	
Insulinvortherapie 1 (zum Screening)	- Basalinsulin-Monotherapie - Basalinsulin + ≥ 1 orale Antidiabetika (OAD) - Basal-Bolusinsulin ± OAD - Andere Insulintherapie - Keine Insulintherapie	
Insulinvortherapie 2 (zu Studienbeginn)	- Nur Basalinsulin - Basal-Bolusinsulin, inklusive Mischinsulin - Insulin-naiv	A priori definiert [1]
Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L	- Ja - Nein	A priori definiert [1]
OECD-Land	- Ja - Nein	Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext. Bezüglich des Subgruppenmerkmals „OECD-Land“ wurde auf das Vorgehen des IQWiG in [41] und in [42] abgestellt. Die überwiegend europäischen OECD-Länder, darunter auch Deutschland, nehmen untereinander zahlreiche
Region 1	- Europa - Nicht-Europa	

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals	Begründung für die Wahl der Trennpunkte
		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 2	• USA • Nicht-USA	A priori definiert [1]
Region 3	• Afrika • Asien • Europa • Nordamerika • Südamerika	A priori definiert [1]
a: Zur Definition siehe Tabelle 4-16 b: In der Studie EX1250-4080 gab es insgesamt 15 Patienten, für die keine Angaben zur antidiabetischen Therapie zum Screening vorlagen. Im Rahmen der Subgruppenanalysen bezüglich antidiabetischer Therapien blieben diese 15 Patienten unberücksichtigt. In den sonstigen Analysen sind die Patienten jedoch enthalten.		

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

- Dichotome Endpunkte: Breslow-Day-Test auf Homogenität der Odds Ratios.
- 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.
- Time-to-Event Endpunkte: Wald-Test für die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung.

Die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen erfolgte in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) [40], 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 ($p < 0,05$).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁵. 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“¹⁶, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁷ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁸, 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 ist¹⁹.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen²⁰.

¹⁵ 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.

¹⁶ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁷ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁸ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

²⁰ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NN1250-4242	nein	ja	abgebrochen	entfällt	Insulin degludec (200 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer Insulin glargin (300 E/mL) + Metformin ± DPP-IV Hemmer
NN1250-4252	nein	ja	laufend	28 Wochen	Insulin degludec (200 E/mL) ± OAD Insulin glargin (300 E/mL) ± OAD
NN1250-4256	nein	Ja	abgebrochen	entfällt	Insulin degludec (200 E/mL) + Insulin aspart Insulin glargin (300 E/mL) + Insulin aspart
NN1250-3906	nein	ja	abgebrochen	entfällt	Insulin degludec (200 E/mL) 3W Sitagliptin
NN1250-3847	nein	ja	abgebrochen	entfällt	Insulin degludec (200 E/mL) 3W (einfacher 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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
U1111-1185-1178: G.E. Umpierrez: Randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte Studie mit parallelen Studienarmen: „Randomisierte, kontrollierte Studie, welche IDeg und IGLar (100 E) für die stationäre Therapie und das post-Krankenhausentlassungsmanagement bei medikamentierten und operierten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vergleicht“	nein	ja	laufend (wird noch nicht rekrutiert)	3 Monate	Insulin degludec + Insulin aspart Insulin glargin (100 E/mL) + Insulin aspart
U1111-1199-8692: W. Lane: „Eine randomisierte, cross-over, 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 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN1250-1836	A6, Studiendauer
NN1250-3569	A6, Studiendauer
NN1250-3579 ^a	A1, Population
NN1250-3580	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3582 ^a	A1, Population
NN1250-3586 ^b	A1, Population
NN1250-3587 ^a	A1, Population
NN1250-3643 ^a	A1, Population
NN1250-3667 ^a	A1, Population
NN1250-3668 ^a	A1, Population
NN1250-3672 ^a	A1, Population
NN1250-3718	A2, Intervention
NN1250-3724	A2, Intervention
NN1250-3846	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3923	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3943	A6, Studiendauer
NN1250-3944	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3948	A3, Vergleichstherapie
NN1250-3998 ^a	A1, Population
NN1250-4060	A3, Vergleichstherapie
NN1250-4242	A7, Publikationstyp
NN1250-4252	A7, Publikationstyp
NN1250-4256	A7, Publikationstyp
NN1250-3906	A2, Intervention
NN1250-3847	A2, Intervention
NN9068-3912	A3, Vergleichstherapie
NN9068-3697	A3, Vergleichstherapie
NN9068-3697EXT	A3, Vergleichstherapie
NN9068-4184	A3, Vergleichstherapie
NN9068-4183	A3, Vergleichstherapie

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN-9068-4166	A3, Vergleichstherapie
NN-9068-4148	A3, Vergleichstherapie
NN5401-3996	A3, Vergleichstherapie
NN5401-4003	A3, Vergleichstherapie
NN1218-4113	A6, Studiendauer
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 (Anwendungsgebiet C umfasst erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse) b: die Studie wird aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in der relevanten Teilpopulation (Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind) ausgeschlossen: Es sind max. 1,0 % (3 Patienten) im Insulin degludec-Arm und 2,8 % (4 Patienten) im Insulin glargin-Arm. Diese Vorgehensweise entspricht der aktuellen Spruchpraxis des G-BA [43].	

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.

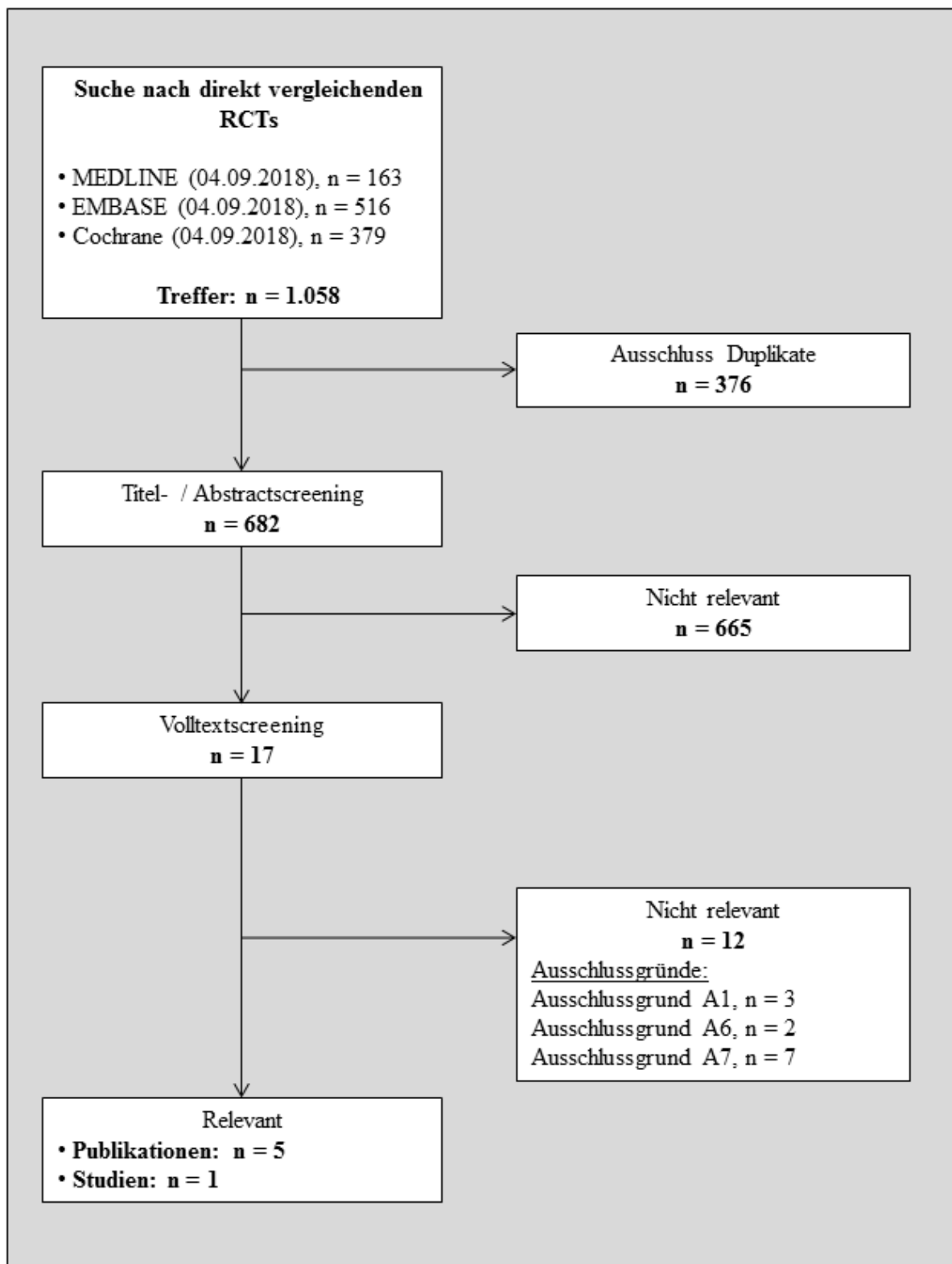


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EX1250-4080	clinicaltrials.gov [44, 45] ICTRP WHO [46, 47] EU Clinical Trials Register [48, 49]	Ja	Ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

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

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
EX1250-4080	nein	ja	nein	ja [1]	ja [44-49]	ja [50-54]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EX1250-4080	RCT, Phase 3b, doppelblind, multinational, multizentrisch, Treat- to-target-Studie	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die ein hohes Risiko für kardio- vaskuläre Ereignisse aufwiesen ^a , einen HbA _{1c} ≥ 7 % bzw. < 7 % bei ≥ 20 E/Tag Basalinsulin hatten und die derzeit mit einem oder mehreren oralen oder injizierbaren Anti- diabetika behandelt wurden.	IDeg + Standardtherapie (n = 3.818) IGlar + Standardtherapie (n = 3.819) Standardtherapie umfasst die anti- diabetische Begleittherapie und die kardiovaskuläre Hintergrund- therapie gemäß lokalem Standard.	Ereignisgesteuerte Studie, die bis zum Auftreten von mindestens 633 kardiovaskulären Erstereignissen (MACE-3) ^b geplant war. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 1,99 Jahre.	438 Studienzentren in 20 Ländern: Algerien (6), Argentinien (4), Brasilien (10), Griechenland (6), Indien (26), Italien (10), Japan (8), Kanada (6), Kroatien (5), Malaysia (8), Mexiko (7), Polen (8), Rumänien (4), Russland (20), Südafrika (15), Spanien (6), Südkorea (4), Thailand (6), Vereinigtes Königreich (8), Vereinigte Staaten von Amerika (271). <u>Zeitraum der Durchführung:</u> 29. Okt. 2013 – 16. Okt. 2016	Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Auftreten eines kardiovaskulären Erstereignisses (MACE-3) ^b Sekundäre Endpunkte: Zeit bis zum Auftreten einer der Kompo- nenten des oben genannten Endpunkts, Todesfälle (jeglicher, nicht-kardiovaskulärer Ursache), Hypo- glykämien (diverse Operationalisierungen) ; Änderung des HbA _{1c} -Wertes; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
a: siehe Studienbeschreibung im Anschluss an die Tabellen b: Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt						

Tabelle 4-13: 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>
EX1250-4080	IDeg (10 mL Durchstechflaschen, subkutan, 1x täglich verabreicht zwischen Abendessen und Schlafenszeit) + Standardtherapie ^a	IGlar (10 mL Durchstechflaschen, subkutan, 1x täglich verabreicht zwischen Abendessen und Schlafenszeit) + Standardtherapie ^a	Vorbehandlung: Ein oder mehrere orale oder injizierbare Antidiabetika. Ab Randomisierung: Alle Patienten konnten ihre antidiabetische Medikation (eine oder mehrere, oral oder injizierbar), welche zum Screening bestand, während der Studie fortsetzen, mit Ausnahme des Basalinsulins (bzw. der Basalinsulin-Komponente eines Mischinsulins), welches durch die Studienmedikation ersetzt wurde (verabreicht 1x täglich, zwischen Abendessen und Schlafenszeit). Es wurde keine Insulinhöchst-dosis festgesetzt, da die Insulindosen entsprechend der individuellen NPG-Werte titriert wurden. Insulin-naive Patienten begannen die Basalinsulintherapie mit einer Dosis in Höhe von 10 E. Patienten, die mit Basalinsulin 1x täglich behandelt wurden, wurden bezüglich der Basalinsulindosis 1:1 auf die Studienmedikation umgestellt. Patienten, die mit Basalinsulin $\geq 2x$ täglich behandelt wurden, wurden auf eine 1x tägliche Gabe umgestellt, dabei wurde die vor Studienbeginn angewendete Basalinsulindosis um 20-30 % reduziert. Eine Behandlung mit Bolusinsulin war erlaubt und konnte nach Ermessen des Prüfarztes mit einer Dosis von 4 E pro relevante Mahlzeit begonnen werden. Der Prüfarzt hat das Bolusinsulin nach eigenem Ermessen auf Insulin aspart umstellen können, welches gemäß lokaler Zulassung verabreicht wurde. Für Patienten, die mit Misch-/biphasischem Insulin 1x täglich behandelt wurden, wurde die Insulindosis der Basalinsulin-Komponente berechnet und bezüglich der Dosis 1:1 auf die 1x täglich verabreichte Studienmedikation umgestellt. Die Insulindosis der Bolusinsulin-Komponente wurde berechnet, bezüglich der Dosis 1:1 auf Bolusinsulin

	umgestellt und zu der nach Ermessen des Prüfarztes passendsten Mahlzeit verabreicht. Für Patienten, die mit Misch-/biphasischem Insulin $\geq 2x$ täglich behandelt wurden, wurde die Gesamtinsulindosis der Basalinsulin-Komponente berechnet, die Insulindosis um 20-30 % reduziert und auf die 1x täglich verabreichte Studienmedikation umgestellt. Die Insulindosis der Bolusinsulin-Komponente wurde berechnet, der Patient auf Insulin aspart umgestellt und das Bolusinsulin zu den nach Ermessen des Prüfarztes passendsten Mahlzeiten verabreicht. Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen. Die Dosierung von IDeg und IGlax wurde gemäß des in Tabelle 4-24 beschriebenen Titrationsschemas basierend auf NPG-Werten angepasst. Zur Titration von Insulin aspart siehe Anhang 4-E. Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt. Standardtherapie: Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren waren während der Studie gemäß dem lokalen Standard nach Ermessen des Prüfarztes zu behandeln. Sowohl die antidiabetische Begleittherapie als auch die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard konnte im Laufe der Studie nach Bedarf angepasst werden.
a: Standardtherapie umfasst die antidiabetische Begleittherapie und die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard	

Die Darstellung der Studienergebnisse aller randomisierter Patienten wird im vorliegenden Dokument durch die Angabe „CSR-Population“ (CSR = Clinical Study Report (Studienbericht)) kenntlich gemacht.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

CSR-Population Parameter	IDeg	IGlar
N	3.818	3.819
Alter (Jahre)		
N	3.818	3.819
Mittelwert (SD)	64,93 (7,26)	65,05 (7,48)
Altersklasse (n (%))		
N	3.818 (100,0)	3.819 (100,0)
< 65 Jahre	1.835 (48,1)	1.847 (48,4)
≥ 65 Jahre	1.983 (51,9)	1.972 (51,6)
Geschlecht (n (%))		
N	3.818 (100,0)	3.819 (100,0)
Weiblich	1.422 (37,2)	1.437 (37,6)
Männlich	2.396 (62,8)	2.382 (62,4)
Region (n (%))		
N	3.818 (100,0)	3.819 (100,0)
Europa	438 (11,5)	437 (11,4)
Nicht-Europa	3.380 (88,5)	3.382 (88,6)
Ethnie (n (%))		
N	3.818 (100,0)	3.819 (100,0)
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	582 (15,2)	555 (14,5)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	3.235 (84,7)	3.263 (85,4)
Unbekannt	1 (0,0)	1 (0,0)
Rasse (n (%))		
N	3.818 (100,0)	3.819 (100,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	17 (0,4)	13 (0,3)
Asiatisch	391 (10,2)	385 (10,1)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	401 (10,5)	431 (11,3)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	11 (0,3)	13 (0,3)
Unbekannt	1 (0,0)	1 (0,0)
Weiß	2.903 (76,0)	2.872 (75,2)
Andere	94 (2,5)	104 (2,7)

CSR-Population Parameter	IDeg	IGlar
HbA_{1c}-Kategorie (n (%))		
N	3.774 (100,0)	3.776 (100,0)
< 8 %	1.686 (44,7)	1.745 (46,2)
≥ 8 %	2.088 (55,3)	2.031 (53,8)
Gewicht (kg)		
N	3.812	3.815
Mittelwert (SD)	96,08 (22,92)	96,12 (22,87)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	3.811	3.815
Mittelwert (SD)	33,55 (6,84)	33,62 (6,84)
Diabetesdauer (Jahre)		
N	3.817	3.818
Mittelwert (SD)	16,60 (8,85)	16,24 (8,92)
HbA_{1c} (%)		
N	3.774	3.776
Mittelwert (SD)	8,44 (1,63)	8,41 (1,67)
Nüchternplasmaglukose (mmol/L)		
N	3.757	3.760
Mittelwert (SD)	9,43 (3,90)	9,63 (3,93)
Insulinnaiv zu Studienbeginn (n (%))		
Ja	604 (15,8)	624 (16,3)
Nein	3.214 (84,2)	3.195 (83,7)
Insulinbehandlung zu Studienbeginn (n (%))		
Lang wirksames Insulin	2.298 (60,2)	2.299 (60,2)
Intermediärinsulin*	537 (14,1)	537 (14,1)
Kurz wirksames Insulin	1.407 (36,9)	1.424 (37,3)
Mischinsulin	408 (10,7)	374 (9,8)
Antidiabetische Behandlung zu Studienbeginn (ohne Insuline) (n (%))		
Metformin	2.294 (60,1)	2.270 (59,4)
Sulfonylharnstoff	1.118 (29,3)	1.111 (29,1)
α-Glucosidase Inhibitoren	63 (1,7)	70 (1,8)
Thiazolidindione	145 (3,8)	123 (3,2)
DPP-IV Inhibitoren	463 (12,1)	480 (12,6)
GLP-1 Rezeptor Agonisten	300 (7,9)	304 (8,0)

CSR-Population Parameter	IDeg	IGlar
SGLT-2 Inhibitoren	82 (2,1)	86 (2,3)
Andere	50 (1,3)	68 (1,8)
Reguläres Titrationsziel		
N	3.818 (100,0)	3.819 (100,0)
Nein	665 (17,4)	665 (17,4)
Ja	3.153 (82,6)	3.154 (82,6)
* Humaninsuline, NPH-Insuline und unbekannte Insulintypen N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten		

Die Patienten in der Insulin degludec- und Insulin glargin-Gruppe waren bezüglich der wichtigsten demographischen und klinischen Charakteristika vergleichbar.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In der Studie EX1250-4080 hatten ca. 85 % der Patienten eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung bzw. eine chronische Nierenerkrankung und waren mindestens 50 Jahre alt. Die restlichen eingeschlossenen Patienten waren über 60 Jahre alt und wiesen mindestens einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen auf (Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16).

Tabelle 4-15: Kardiovaskuläres Risiko der Studienpopulation - Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

	IDeg (n (%))	IGlar (n (%))
Anzahl Patienten	3.818	3.819
Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung und Alter ≥ 50 Jahre ^a	3.265 (85,5)	3.244 (84,9)
Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Alter ≥ 60 Jahre ^b	538 (14,1)	567 (14,8)
Unbekanntes kardiovaskuläres Risiko	15 (0,4)	8 (0,2)
a: Patienten, die eines oder mehrere der prädefinierten Einschlusskriterien a-h erfüllten. Patienten, bei denen die Altersangabe fehlte oder die < 50 Jahre alt waren, aber mindestens eines der Einschlusskriterien a-h erfüllten, wurden in die Kategorie „Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung“ eingruppiert. Patienten, bei denen die Altersangabe fehlte und nur die Einschlusskriterien i-l erfüllten, wurden nicht in die Kategorie „Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen“ eingruppiert. b: Wenn ein Patient nicht die Einschlusskriterien a-h erfüllte, aber ≥ 60 Jahre alt war und mindestens eines der Einschlusskriterien i-l erfüllte. Zu den Einschlusskriterien a-h und i-l siehe nachfolgende Tabelle 4-16.		

Tabelle 4-16: Kardiovaskuläres Risiko der Studienpopulation nach Einschlusskriterien - Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

	IDeg (n (%))	IGlar (n (%))
Anzahl Patienten	3.818	3.819
Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung ^a		
a) vorangegangener Myokardinfarkt	1.303 (34,1)	1.303 (34,1)
b) vorangegangener Schlaganfall oder vorangegangene transitorische ischämische Attacke	593 (15,5)	649 (17,0)
c) vorangegangene Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien	1.709 (44,8)	1.662 (43,5)
d) > 50 %-ige Stenose der Koronararterien, der Karotisarterien oder der Arterien der unteren Extremitäten gemäß Angiographie oder anderer bildgebender Verfahren	960 (25,1)	965 (25,3)
e) Symptomatische koronare Herzkrankheit in der Anamnese gemäß dokumentiertem positivem Belastungstest oder kardialer Bildgebung, oder instabile Angina pectoris mit Veränderungen im EKG.	653 (17,1)	637 (16,7)
f) Asymptomatische kardiale Ischämie gemäß dokumentierter positiver nuklearmedizinischer Bildgebung oder Belastungstest oder Dobutamin-Stress-Echokardiographie	170 (4,5)	160 (4,2)
g) Chronische Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association (NYHA) Klasse II-III	468 (12,3)	487 (12,8)
h) Chronische Nierenerkrankung mit einer glomerulären Filtrationsrate von 30-59 mL/min/1,73m ² errechnet nach CKD-EPI	1.197 (31,4)	1.193 (31,2)
Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen ^a		
i) Mikroalbuminurie oder Proteinurie	1.233 (32,3)	1.256 (32,9)
j) Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie gemäß EKG oder Bildgebung	750 (19,6)	784 (20,5)
k) Linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion gemäß Bildgebung	253 (6,6)	251 (6,6)
l) Knöchel-Arm-Index < 0,9	134 (3,5)	145 (3,8)

Kardiovaskuläre Medikation

Zu Beginn der Studie EX1250-4080 erhielten fast alle Patienten eine Medikation zur Behandlung ihrer kardiovaskulären Erkrankung bzw. Risikofaktoren. Nach Studienbeginn wurde eine derartige Therapie bei ca. 36 % der Patienten zusätzlich begonnen. Der hohe Anteil bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. Risikofaktoren behandelter Patienten wurde bis zum Ende der Studie aufrecht erhalten (Tabelle 4-17, Tabelle 4-18, Tabelle 4-19).

Tabelle 4-17: Kardiovaskuläre Medikation der Studienpopulation zu Studienbeginn - Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

	IDeg (n (%))	IGlar (n (%))
Anzahl Patienten	3.818	3.819
Jegliche kardiovaskuläre Medikation	3.761 (98,5)	3.747 (98,1)
Antihypertensiva	3.559 (93,2)	3.550 (93,0)
Diuretika	1.902 (49,8)	1.914 (50,1)
Lipidsenker	3.147 (82,4)	3.127 (81,9)
Thrombozytenaggregationshemmer	2.749 (72,0)	2.741 (71,8)
Antithrombotika	308 (8,1)	289 (7,6)

Tabelle 4-18: Kardiovaskuläre Medikation der Studienpopulation, die ausschließlich nach Studienbeginn gestartet wurde - Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

	IDeg (n (%))	IGlar (n (%))
Anzahl Patienten	3.818	3.819
Jegliche kardiovaskuläre Medikation	1.383 (36,2)	1.393 (36,5)
Antihypertensiva	731 (19,1)	734 (19,2)
Diuretika	560 (14,7)	505 (13,2)
Lipidsenker	284 (7,4)	289 (7,6)
Thrombozytenaggregationshemmer	351 (9,2)	334 (8,7)
Antithrombotika	330 (8,6)	355 (9,3)
Beim Start der kardiovaskulären Medikation nach Studienbeginn kann es sich um andere Wirkstoffe der jeweiligen Gruppe im Vergleich zu den Wirkstoffen zu Studienbeginn (Tabelle 4-17) handeln		

Tabelle 4-19: Kardiovaskuläre Medikation der Studienpopulation nach Studienbeginn - EX1250-4080 (CSR-Population)

	IDeg (n (%))	IGlar (n (%))
Anzahl Patienten	3.818	3.819
1 Jahr nach Studienbeginn		
Jegliche kardiovaskuläre Medikation	3.764 (98,6)	3.752 (98,2)
Antihypertensiva	3.556 (93,1)	3.571 (93,5)
Diuretika	1.995 (52,3)	2.011 (52,7)
Lipidsenker	3.172 (83,1)	3.173 (83,1)
Thrombozytenaggregationshemmer	2.808 (73,5)	2.765 (72,4)
Antithrombotika	355 (9,3)	347 (9,1)
2 Jahre nach Studienbeginn		
Jegliche kardiovaskuläre Medikation	3.756 (98,4)	3.735 (97,8)
Antihypertensiva	3.550 (93,0)	3.547 (92,9)
Diuretika	2.020 (52,9)	2.029 (53,1)
Lipidsenker	3.182 (83,3)	3.148 (82,4)
Thrombozytenaggregationshemmer	2.820 (73,9)	2.757 (72,2)
Antithrombotika	383 (10,0)	364 (9,5)
Studienende		
Jegliche kardiovaskuläre Medikation	3.754 (98,3)	3.735 (97,8)
Antihypertensiva	3.546 (92,9)	3.543 (92,8)
Diuretika	2.013 (52,7)	2.023 (53,0)
Lipidsenker	3.175 (83,2)	3.141 (82,2)
Thrombozytenaggregationshemmer	2.817 (73,8)	2.753 (72,1)
Antithrombotika	381 (10,0)	362 (9,5)

Antidiabetische Medikation

Zu Beginn der Studie EX1250-4080 waren ca. 84 % der Patienten mit einem Insulin vorbehandelt. Nach Studienbeginn wurde bei ca. 19 % der Patienten eine weitere antidiabetische Medikation (außer Insulin) gestartet und fortwährend angepasst. (Tabelle 4-20, Tabelle 4-21, Tabelle 4-22).

Tabelle 4-20: Antidiabetische Medikation der Studienpopulation zu Studienbeginn - Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

	IDeg (n (%))	IGlar (n (%))
Anzahl Patienten	3.818	3.819
Insulin-naiv zu Studienbeginn		
Ja	604 (15,8)	624 (16,3)
Nein	3.214 (84,2)	3.195 (83,7)
Insuline		
Lang wirksam	2.298 (60,2)	2.299 (60,2)
Intermediär*	537 (14,1)	537 (14,1)
Kurz wirksame	1.407 (36,9)	1.424 (37,3)
Mischinsulin	408 (10,7)	374 (9,8)
Antidiabetische Medikation (ohne Insulin)		
Metformin	2.294 (60,1)	2.270 (59,4)
Sulfonylharnstoffe	1.118 (29,3)	1.111 (29,1)
α -Glucosidase Inhibitoren	63 (1,7)	70 (1,8)
Thiazolidindione	145 (3,8)	123 (3,2)
DPP-IV Inhibitoren	463 (12,1)	480 (12,6)
GLP-1 Rezeptor-Agonisten	300 (7,9)	304 (8,0)
SGLT-2 Inhibitoren	82 (2,1)	86 (2,3)
Andere	50 (1,3)	68 (1,8)
*: Humaninsulin, NPH-Insulin und unbekannte Insuline Für 6 Patienten lag kein Datum für den Start ihrer antidiabetischen Medikation vor. Es wurde angenommen, dass sie zu Studienbeginn die Therapie erhielten.		

Tabelle 4-21: Antidiabetische Medikation der Studienpopulation, die ausschließlich nach Studienbeginn gestartet wurde - Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

	IDeg (n (%))	IGlar (n (%))
Anzahl Patienten	3.818	3.819
Antidiabetische Medikation (ohne Insulin)		
Metformin	117 (3,1)	115 (3,0)
Sulfonylharnstoffe	84 (2,2)	82 (2,1)
α -Glucosidase Inhibitoren	25 (0,7)	22 (0,6)
Thiazolidindione	50 (1,3)	40 (1,0)
DPP-IV Inhibitoren	122 (3,2)	136 (3,6)
GLP-1 Rezeptor-Agonisten	151 (4,0)	118 (3,1)
SGLT-2 Inhibitoren	163 (4,3)	153 (4,0)
Andere	28 (0,7)	19 (0,5)
Beim Start der antidiabetischen Medikation nach Studienbeginn kann es sich um andere Wirkstoffe der jeweiligen Gruppe im Vergleich zu den Wirkstoffen zu Studienbeginn (Tabelle 4-20) handeln		

Tabelle 4-22: Antidiabetische Medikation der Studienpopulation (ohne Insulin) nach Studienbeginn - EX1250-4080 (CSR-Population)

	IDeg (n (%))	IGlar (n (%))
Anzahl Patienten	3.818	3.819
1 Jahr nach Studienbeginn		
Metformin	2.238 (58,6)	2.201 (57,6)
Sulfonylharnstoffe	946 (24,8)	970 (25,4)
α -Glucosidase Inhibitoren	60 (1,6)	67 (1,8)
Thiazolidindione	133 (3,5)	117 (3,1)
DPP-IV Inhibitoren	425 (11,1)	454 (11,9)
GLP-1 Rezeptor-Agonisten	305 (8,0)	296 (7,8)
SGLT-2 Inhibitoren	129 (3,4)	124 (3,2)
Andere	52 (1,4)	60 (1,6)
2 Jahre nach Studienbeginn		
Metformin	2.185 (57,2)	2.163 (56,6)
Sulfonylharnstoffe	918 (24,0)	946 (24,8)
α -Glucosidase Inhibitoren	62 (1,6)	62 (1,6)
Thiazolidindione	136 (3,6)	124 (3,2)
DPP-IV Inhibitoren	433 (11,3)	466 (12,2)
GLP-1 Rezeptor-Agonisten	333 (8,7)	309 (8,1)

	IDeg (n (%))	IGlar (n (%))
SGLT-2 Inhibitoren	187 (4,9)	184 (4,8)
Andere	54 (1,4)	60 (1,6)
Studienende		
Metformin	2.173 (56,9)	2.155 (56,4)
Sulfonylharnstoffe	914 (23,9)	934 (24,5)
α -Glucosidase Inhibitoren	60 (1,6)	62 (1,6)
Thiazolidindione	137 (3,6)	124 (3,2)
DPP-IV Inhibitoren	432 (11,3)	466 (12,2)
GLP-1 Rezeptor-Agonisten	322 (8,4)	306 (8,0)
SGLT-2 Inhibitoren	181 (4,7)	177 (4,6)
Andere	53 (1,4)	59 (1,5)

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 EX1250-4080

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Studienbericht zur Studie EX1250-4080 [1] bzw. dem Protokoll [55]:

EX1250-4080 war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische (438 Studienzentren), multinationale (20 Länder), Phase 3b-, Treat-to-target-, Langzeit-Studie mit zwei Behandlungsarmen, in der die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (beide in Kombination mit Standardtherapie) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen, einen $HbA_{1c} \geq 7\%$ bzw. $< 7\%$ bei ≥ 20 E/Tag Basalinsulin hatten und die mit einem oder mehreren oralen oder injizierbaren Antidiabetika behandelt wurden, untersucht wurde. Ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse war wie folgt definiert:

- Alter ≥ 50 Jahre zum Screening und mindestens einer der folgenden Punkte:
 - a) vorangegangener Myokardinfarkt
 - b) vorangegangener Schlaganfall oder vorangegangene transitorische ischämische Attacke

- c) vorangegangene Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien
- d) > 50 %-ige Stenose der Koronararterien, der Karotisarterien oder der Arterien der unteren Extremitäten gemäß Angiographie oder anderer bildgebender Verfahren
- e) Symptomatische koronare Herzkrankheit in der Anamnese gemäß dokumentiertem positivem Belastungstest oder kardialer Bildgebung, oder instabile Angina pectoris mit Veränderungen im EKG.
- f) Asymptomatische kardiale Ischämie gemäß dokumentierter positiver nuklearmedizinischer Bildgebung oder Belastungstest oder Dobutamin-Stress-Echokardiographie
- g) Chronische Herzinsuffizienz gemäß NYHA Klasse II-III
- h) Chronische Nierenerkrankung mit einer glomerulären Filtrationsrate von 30-59 Milliliter/Minute/1,73 Quadratmeter (mL/min/1,73 m²), errechnet nach CKD-EPI

oder

- Alter $\geq$ 60 Jahre zum Screening und mindestens einer der folgenden Punkte:
 - i) Mikroalbuminurie oder Proteinurie
 - j) Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie gemäß EKG oder Bildgebung
 - k) Linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion gemäß Bildgebung
 - l) Knöchel-Arm-Index $< 0,9$

Patienten mit einem akuten koronaren oder zerebrovaskulären Ereignis in den letzten 60 Tagen, mit einer geplanten Revaskularisation, mit einer Herzinsuffizienz gemäß NYHA-Stadium IV, die dialysepflichtig waren oder eine eGFR < 30 mL/min hatten, oder mit einer Lebererkrankung im Endstadium wurden von der Studie ausgeschlossen (vollständige Auflistung der Ausschlusskriterien siehe Anhang 4-E).

Die Studie EX1250-4080 hatte zum Ziel, die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin bei der oben beschriebenen Patientenpopulation zu untersuchen. Das Studiendesign und die Datenerhebung wurden unter Berücksichtigung der Vorgaben und Empfehlungen der FDA festgelegt [18, 56].

Wie vorab im Protokoll festgelegt und mit der FDA abgestimmt, wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt, sobald 150 erste EAC-bestätigte schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-3) aufgetreten waren, um die Nichtunterlegenheit von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin bezüglich des primären Endpunkts - Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines EAC-bestätigten, schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE-3) mit den drei Komponenten: Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt - zu bewerten.

Die FDA empfiehlt in diesem Zusammenhang, so wenig wie möglich Daten und/oder Studienbeteiligte zu entblinden. Die ggf. entblindeten Personen sollen sowohl physisch als auch informationstechnisch von denjenigen Personen getrennt werden, die die Studie durchführen [51, 57]. Dementsprechend hatte lediglich ein begrenzter Personenkreis (14 Personen) von Novo Nordisk Zugriff auf die unverblindeten Daten, um in Abstimmung mit der FDA über den Zulassungsantrag zu entscheiden. Das Management von Novo Nordisk hatte weder Zugriff auf die unverblindeten Daten noch war es in die Entscheidungsfindung bezüglich des erneuten Zulassungsantrags basierend auf der Zwischenanalyse eingeschlossen. Zur Wahrung der Integrität der Studie werden jedwede Daten weder intern noch öffentlich publiziert. Weitere Details zur Planung und Durchführung der Zwischenanalyse siehe [51].

Die Ergebnisse der Zwischenanalyse sind in einem Interims-Studienbericht dargestellt und wurden an die FDA übermittelt. Basierend hierauf hat die FDA im September 2015 die Zulassung von Insulin degludec für die USA erteilt.

Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten (insgesamt 7.637), wurden im Verhältnis 1:1 zu einem der folgenden zwei Studienarme randomisiert: Insulin degludec + Standardtherapie (n = 3.818) und Insulin glargin + Standardtherapie (n = 3.819). Alle Patienten konnten ihre antidiabetische Medikation (eine oder mehrere, oral oder injizierbar), welche zum Screening bestand, während der Studie fortsetzen, mit Ausnahme des Basalinsulins (bzw. der Basalinsulin-Komponente eines Mischinsulins), welches durch die Studienmedikation ersetzt wurde. Eine Intensivierung mit Bolusinsulin oder anderen Antidiabetika war nach Maßgabe des Prüfarztes im Verlauf der Studie erlaubt.

Tabelle 4-23: Umstellung von vorherigem Insulintherapieregime auf die Studienmedikation in der Studie EX1250-4080

Vorherige Insulintherapie	Startdosis von Insulin degludec oder Insulin glargin
Basalinsulin	Falls das vorherige Basalinsulin 1x täglich angewendet wurde, wurde die gleiche Anzahl Einheiten 1x täglich angewendet. Falls das vorherige Basalinsulin mehr als 1x täglich angewendet wurde, wurde auf eine 1x tägliche Gabe umgestellt und die vorherige Basalinsulindosis um 20-30 % reduziert.
Misch- oder Biphasisches Insulin	Bei vorheriger 1x täglicher Gabe wurde die Insulindosis der Basalinsulin-Komponente berechnet und die gleiche Anzahl Einheiten 1x täglich angewendet. Die Insulindosis der Bolusinsulin-Komponente wurde berechnet und die gleiche Anzahl Einheiten 1x täglich zur am besten geeigneten Mahlzeit, nach Maßgabe des Prüfarztes, angewendet. Bei mehr als 1x täglicher Gabe wurde die Gesamtinsulindosis der Basalinsulin-Komponente berechnet, um 20-30 % reduziert und auf eine 1x tägliche Gabe umgestellt. Die Insulindosis der Bolusinsulin-Komponente wurde berechnet, auf Insulin aspart umgestellt und zu den am besten geeigneten Mahlzeiten, nach Maßgabe des Prüfarztes, angewendet.
Kein vorheriges Basalinsulin	Insulin degludec oder Insulin glargin wurden in der Dosierung 10 E/Tag angewendet.

Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen. Insulin degludec und Insulin glargin (beide 100 E/mL, 10 mL Durchstechflaschen) wurden 1x täglich verabreicht. Die Dosierung von Insulin degludec und Insulin glargin wurde wöchentlich gemäß des in der Tabelle 4-24 beschriebenen Titrationsschemas anhand des niedrigsten Wertes aus drei vor dem Frühstück gemessener NPG-Werte angepasst. Es gab keine maximale Insulindosis. Zur Titration von Insulin aspart siehe Anhang 4-E. Es wurde empfohlen, den Vorgaben des Titrationsschemas zu folgen. Letztlich erfolgte die Titration jedoch unter Berücksichtigung aller bekannter Informationen wie zum Beispiel hypo- oder hyperglykämische Symptome, das Ansprechen auf vorangegangene Dosisanpassungen, die glykämische Kontrolle und immer nach Maßgabe des Prüfarztes.

Tabelle 4-24: Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie EX1250-4080

Nüchternplasmaglukose (vor dem Frühstück) (niedrigster der drei gemessenen Werte)		Änderung der Dosierung des Basalinsulins (Einheiten)
mmol/L	mg/dL	
< 4,0	< 71	-2
4,0-5,0	71-90	keine Anpassung
5,1-7,0	91-126	+2
> 7,0	> 126	+4

Den Anforderungen neuer Therapieempfehlungen der ADA [58] bezüglich weniger stringenter NPG-Werte folgend, konnten die Prüfarzte für ihre Patienten einen alternativen Titrationsplan wählen. Dieser ist in der Tabelle 4-25 dargestellt. Entsprechend der Entscheidung des Prüfarztes wurden 17 % aller Patienten gemäß diesem alternativen Titrationsplan behandelt (siehe Tabelle 4-14).

Tabelle 4-25: Alternativer Titrationsplan für Insulin degludec und Insulin glargin in der Studie EX1250-4080

Nüchternplasmaglucoese (vor dem Frühstück) (niedrigster der drei gemessenen Werte)		Änderung der Dosierung des Basalinsulins (Einheiten)
mmol/L	mg/dL	
≤ 5,0	≤ 90	-2
5,1-7,0	91-126	keine Anpassung
> 7,0	> 126	+2

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren wurden während der Studie gemäß dem lokalen Standard nach Maßgabe des Prüfarztes behandelt. Sowohl die antidiabetische Begleittherapie als auch die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard konnte im Laufe der Studie nach Bedarf angepasst werden.

Eignung der Studie EX1250-4080 für die Nutzenbewertung

Treat-to-target-Studiendesign

Die Studie EX1250-4080 hatte zum Ziel, die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko zu untersuchen. Dementsprechend war die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines EAC-bestätigten, schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE-3) mit den drei Komponenten Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Schlaganfall und nicht-tödlicher Myokardinfarkt der primäre Endpunkt der Studie. Als konfirmatorische sekundäre Endpunkte wurden die Anzahl und die Inzidenz schwerer Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) festgelegt.

In Studie EX1250-4080 wurde ein Treat-to-target-Studiendesign verwendet. Dieses Studiendesign wird von der Food and Drug Administration (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“ [59]. Die Studie wurde ebenso entsprechend der Empfehlungen der FDA an angemessene und ordnungsgemäß kontrollierte Studien durchgeführt [60]. Weiterhin wurde den Vorgaben der FDA bezüglich der Untersuchung kardiovaskulärer Risiken neuer antidiabetischer Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entsprochen [56].

In Treat-to-target-Studien wird die Insulindosis für jeden Patienten individuell auf einen vorab definierten Zielwert angepasst mit dem Ziel, eine vergleichbare 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.

Das Treat-to-target-Studiendesign erlaubt es, bei denjenigen Patienten, die bezüglich ihres Blutzuckerwertes gut eingestellt sind, keine weitere Titration der antidiabetischen Medikation vorzunehmen. Dies entspricht folgender Vorgabe des G-BA bezüglich Therapieoptimierung: „Sofern keine weitere Optimierung hinsichtlich einer Blutzuckereinstellung erforderlich ist, kann das vorangegangene Therapieschema fortgeführt werden.“ [3]. Bei den Patienten, die unzureichend eingestellt sind, wird eine weitere Optimierung im Sinne einer Umstellung auf ein anderes Antidiabetikum und/oder der Dosiserhöhung bei bestehendem Medikament vorgenommen.

Spezifische Titrationsvorgaben im Rahmen der Studie zur weiteren Blutzuckereinstellung sind nicht für alle klinischen Situationen anwendbar. Somit ist es von Bedeutung, dass andere Informationen (hypo- oder hyperglykämische Symptome, das Ansprechen auf vorangegangene Dosisanpassungen, glykämische Kontrolle) bei Entscheidungen zur Titration der Insulindosierung berücksichtigt werden. Die Einschätzung der klinischen Situation durch den Prüfarzt war daher in der Studie immer maßgeblich, um das Sicherheitsrisiko für den Patienten zu minimieren. Der Prüfarzt konnte somit gemäß seiner Einschätzung etwaige Behandlungsvorgaben immer überstimmen. Dies steht somit im Einklang mit den patientenindividuell zu bestimmenden Therapiezielen der NVL [13].

Blutzucker-Zielwerte in der Studie

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)) [13], aber die Kriterien für die Dosiserhöhung sowie die entsprechenden Dosisschritte waren in den beiden Behandlungsarmen identisch. Die Titration der Insulindosis oblag letztlich der Maßgabe des Prüfarztes unter Berücksichtigung beispielsweise der glykämischen Kontrolle oder hyper- und hypoglykämischer Symptome des Patienten [1]. Weiterhin zeigte sich in den Subgruppenanalysen zum in der Studie EX1250-4080 möglichen alternativen Titrationsziel (Zielwert 91-126 mg/dL (5,1-7,0 Millimol/Liter (mmol/L) im Vergleich zu 71-90 mg/dL (3,9-5,0 mmol/L)) keine relevante Effektmodifikation (im Sinne statistisch signifikanter Behandlungsunterschiede bei entgegengesetzter Effektrichtung, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die tatsächlich zu Monat 59 in der Studie erreichten NPG-Werte lagen im Insulin degludec- und Insulin glargin-Arm bei 7,3 und 7,6 mmol/L (132 und 137 mg/dL) und damit leicht über dem in der NVL empfohlenen Bereich des Zielkorridors (Abbildung 4). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit anderen Treat-to-target-Studien, in denen die zum Ende der jeweiligen Studie erreichten Blutzuckerwerte gewöhnlich immer noch über den Zielwerten lagen [61-63].

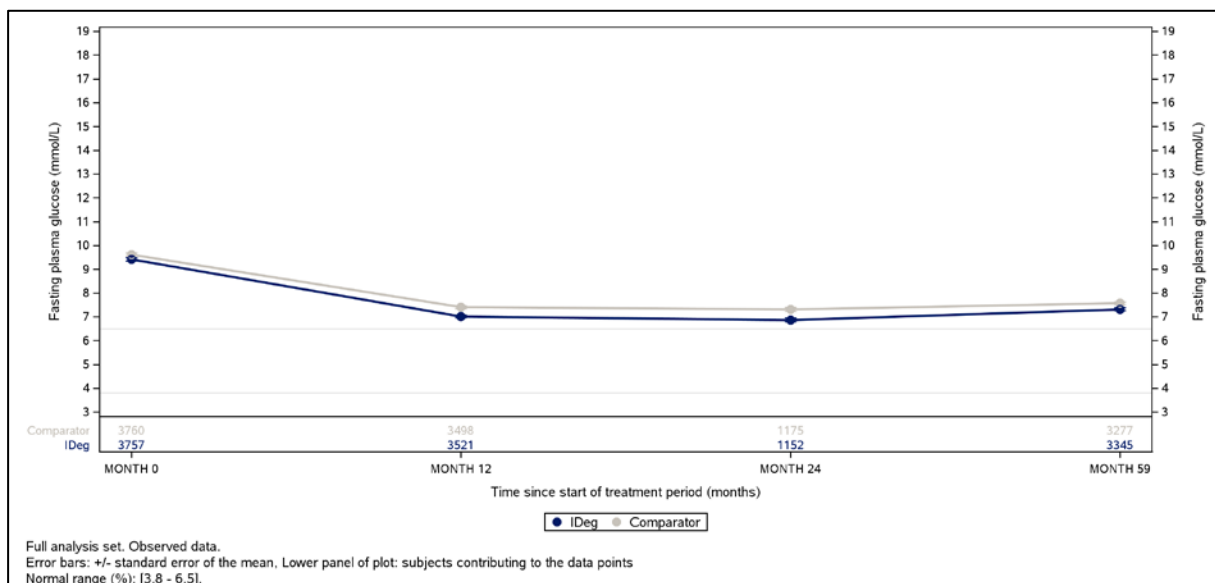
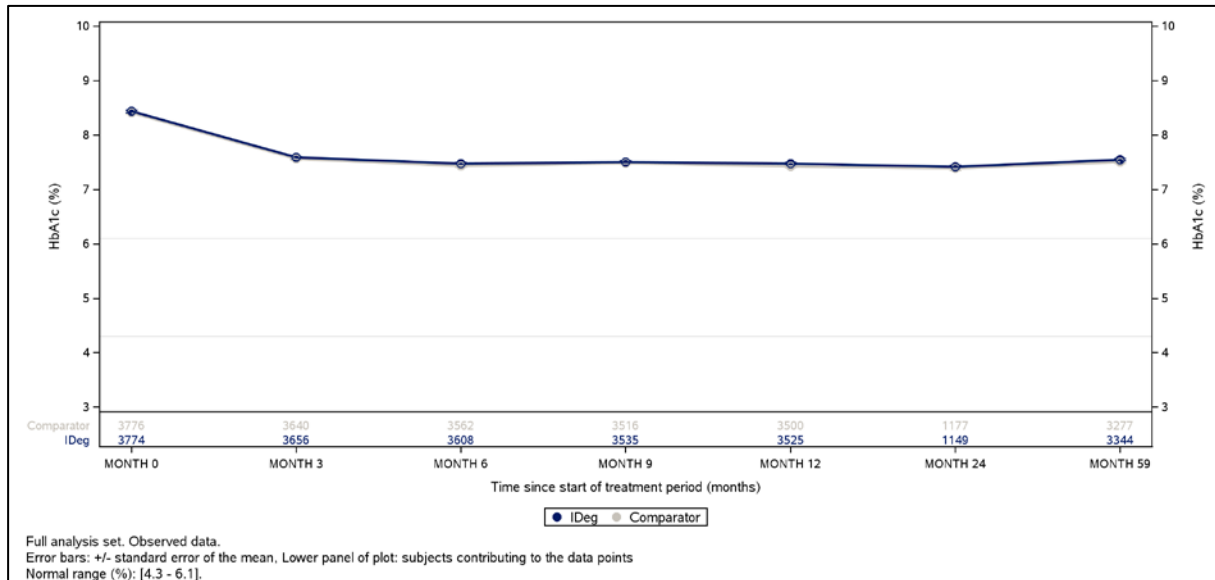


Abbildung 4: Verlauf der Nüchternplasmaglukose-Werte in der Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

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

Abbildung 5: Verlauf der HbA_{1c}-Werte in der Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Im Verlauf der Studie zeigten sich zu keiner Erhebungszeit auffällige Häufungen bezüglich der aufgetretenen Hypoglykämien (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.5). Dies lässt ebenso darauf schließen, dass die in dieser Studie durchgeführte Titration adäquat war und die beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind.

Optimierung der antidiabetischen Therapie während der Studie

Das primäre Ziel der Studie war die Überprüfung der kardiovaskulären Sicherheit von Insulin degludec. Die Einschlusskriterien der Studie setzten nicht zwangsläufig eine unzureichende Blutzuckerkontrolle voraus. Somit war auch nicht bei allen Patienten eine Optimierung der blutzuckersenkenden Therapie angezeigt. Nichtsdestotrotz konnte aufgrund des Treat-to-target-Designs die Blutzuckereinstellung patientenindividuell erfolgen. Zu Beginn der Studie hatten die eingeschlossenen Patienten einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,4 %.

Die erreichten HbA_{1c}-Werte (gleichmäßige Reduktion in beiden Studienarmen um 0,9 %-Punkte, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3) zeigen, dass eine Optimierung der Therapie, sofern nach Maßgabe des Arztes angezeigt, über die gesamte Studienpopulation tatsächlich stattgefunden hat. Die zum Studienende erreichten mittleren HbA_{1c}-Werte lagen bei 7,5 % (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3) und damit im empfohlenen Zielkorridor der NVL (6,5 bis 7,5 %). Diese Reduktion konnte nach ca. 6 Monaten Behandlung erreicht und für den restlichen Verlauf der Studie beibehalten werden (siehe Tabelle 4-43). Die durchgeführte Optimierung der blutzuckersenkenden Therapie war also, sofern nach Maßgabe des Prüfarztes angezeigt, adäquat. Dementsprechend zeigte sich in den bezüglich des HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevante Effektmodifikation (im Sinne statistisch signifikanter Behandlungsunterschiede bei entgegengesetzter Effektrichtung, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Die Veränderungen der antidiabetischen Medikation im Laufe der Studie (Tabelle 4-20 bis Tabelle 4-22) und der Anstieg der Anzahl Patienten, die im Laufe der Studie ein Bolusinsulin erhielten (erfasste Bolusinsulin-Dosis in Woche 1 für 3.428 Patienten versus (vs.) erfasste Bolusinsulin-Dosis bei der letzten geplanten Visite für 4.769 Patienten bei jeweils vergleichbaren Werten zwischen den Studienarmen, siehe Abschnitt 14.2.202 in [1]) zeigen ebenso, dass Optimierungen der antidiabetischen Therapie stattgefunden haben. Zudem zeigte sich in den bezüglich der antidiabetischen Vorbehandlung durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevante Effektmodifikation (im Sinne statistisch signifikanter Behandlungsunterschiede bei entgegengesetzter Effektrichtung, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Daher können die Ergebnisse auf alle Patienten, unabhängig von deren Optimierungsbedarf bezüglich ihrer blutzuckersenkenden Therapie, übertragen werden.

Von den insgesamt 7.637 randomisierten Studienteilnehmern der Studie EX-1250-4080 (*Full Analysis Set* (FAS)) entfiel mit 80,5 % die Mehrheit auf EU-Länder und Nordamerika. Es wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsstandard in diesen Ländern prinzipiell vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext ist. Ferner setzt sich die Patientenpopulation aus Patienten mehrheitlich kaukasischer Herkunft zusammen (75,6 %).

In den Subgruppenanalysen bezüglich Ethnie, Rasse, Region 1, Region 2, Region 3 und insbesondere OECD-Land zeigten sich keine relevanten Effektmodifikationen (im Sinne statistisch signifikanter Behandlungsunterschiede bei entgegengesetzter Effektrichtung, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Somit kann davon ausgegangen werden, dass sich die antidiabetische Therapie im Studienverlauf nicht relevant vom deutschen Versorgungskontext unterscheidet.

Compliance in der Studie

Mehr als 98 % der Patienten haben die Studie vollständig durchlaufen (das heißt sie haben an der Follow-up Visite teilgenommen oder waren im Studienverlauf verstorben). In der Studie EX1250-4080 waren Behandlungspausen zwar erlaubt, jedoch war der Großteil der Patienten (85,2 %) zu mindestens 90 % der Studiendauer auch tatsächlich unter Therapie (siehe Abschnitt 10.3 in [1]). Weiterhin traten Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nur bei einem geringen Anteil der Patienten insgesamt und zwischen den Studienarmen vergleichbar häufig (Insulin degludec: 5,2 % vs. Insulin glargin 5,8 %) auf.

Änderung der Zulassung von Metformin

In der Studie EX1250-4080 wurden Patienten mit einer eGFR < 30 mL/min von der Studie ausgeschlossen, übereinstimmend mit der nach wie vor bestehenden entsprechenden Kontraindikation für eine Medikation mit Metformin [64]. Patienten mit einer eGFR zwischen 30 und 59 mL/min war es möglich, an der Studie teilzunehmen, sodass der diesbezügliche Anteil Patienten an der gesamten Studienpopulation bei ca. 31 % lag (siehe Tabelle 4-16). Die Ende 2016 von der EMA beschlossene Erweiterung der Metformin-Zulassung auf Patienten mit moderater Nierenerkrankung (eGFR: 30 bis < 60 mL/min) [65] konnte in der Studie EX1250-4080 keine Berücksichtigung finden, da die Studie bereits am 16. Okt. 2016 beendet wurde. Nichtsdestotrotz haben auch Patienten mit einer eGFR zwischen 30 und 59 mL/min an der Studie teilgenommen und es zeigte sich in der bezüglich des Schweregrads der Nierenerkrankung durchgeführten Subgruppenanalyse keine Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Definition eines erhöhten kardiovaskulären Risikos

Die in der Studie EX1250-4080 verwendete Definition eines erhöhten kardiovaskulären Risikos umfasst allgemein anerkannte, in der Literatur beschriebene Risikofaktoren [66, 67].

Weiterhin ist die in der Studie EX1250-4080 verwendete Definition eines erhöhten kardiovaskulären Risikos [1] vergleichbar mit derjenigen der *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER)-Studie, in der die kardiovaskuläre Sicherheit von Liraglutid im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardversorgung, untersucht wurde [68]. Zur Operationalisierung einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung verweist der G-BA unter anderem auf das Studienprotokoll der LEADER-Studie [3]. Daher ist die Definition eines erhöhten kardiovaskulären Risikos in der Studie EX1250-4080 als adäquat anzusehen.

Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Wie zuvor beschrieben, wurden in der Studie EX1250-4080 kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. Risikofaktoren gemäß dem lokalen Standard nach Maßgabe des Prüfarztes behandelt. Die entsprechende und adäquate Umsetzung dieser Vorgabe in der Studie ist folgenden Tabellen zu entnehmen (Tabelle 4-17, Tabelle 4-18, Tabelle 4-19). So erhielten bereits zu Studienbeginn fast alle Patienten (98 %) eine Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Für etwa ein Drittel der Patienten (36 %) wurde im Laufe der Studie eine weitere kardiovaskuläre Therapie gestartet. Nach einem bzw. zwei Jahren wurden weiterhin 98 % aller Patienten entsprechend behandelt. Diese sehr hohen Werte bezüglich der kardiovaskulären Begleittherapie legen nahe, dass die diesbezüglichen Vorgaben in der Studie adäquat umgesetzt wurden. Dies zeigt sich ebenso an den erfassten Lipid- und Blutdruckwerten (Tabelle 4-26), die im Laufe der Studie bis zu deren Ende durchweg kontrolliert werden konnten. Eine nicht adäquate Behandlung hätte zwangsläufig zu einer Verschlechterung der Lipid- und Blutdruckwerte geführt.

Tabelle 4-26: Veränderung von Lipid- und Blutdruckwerten von Studienbeginn bis Ende in der Studie EX1250-4080

Parameter	Erhebungszeit	Insulin degludec (Mittelwert (SD))	Insulin glargin (Mittelwert (SD))
Lipidwerte			
Gesamtcholesterin (mmol/L)	Studienbeginn	4,25 (1,22)	4,31 (1,22)
	Studienende	4,15 (1,19)	4,18 (1,13)
LDL-Cholesterin (mmol/L)	Studienbeginn	2,20 (0,94)	2,23 (0,95)
	Studienende	2,15 (0,96)	2,16 (0,93)
HDL-Cholesterin (mmol/L)	Studienbeginn	1,15 (0,33)	1,16 (0,33)
	Studienende	1,11 (0,33)	1,14 (0,33)
Triglyzeride (mmol/L)	Studienbeginn	2,06 (1,69)	2,10 (1,90)
	Studienende	2,01 (1,46)	1,98 (1,38)
Blutdruck			
Systolischer Blutdruck (mmHg)	Screening	135,4 (18,0)	135,7 (18,1)
	Studienende	133,8 (17,9)	134,9 (18,1)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	Screening	76,1 (10,3)	76,2 (10,4)
	Studienende	75,0 (10,2)	75,0 (10,1)

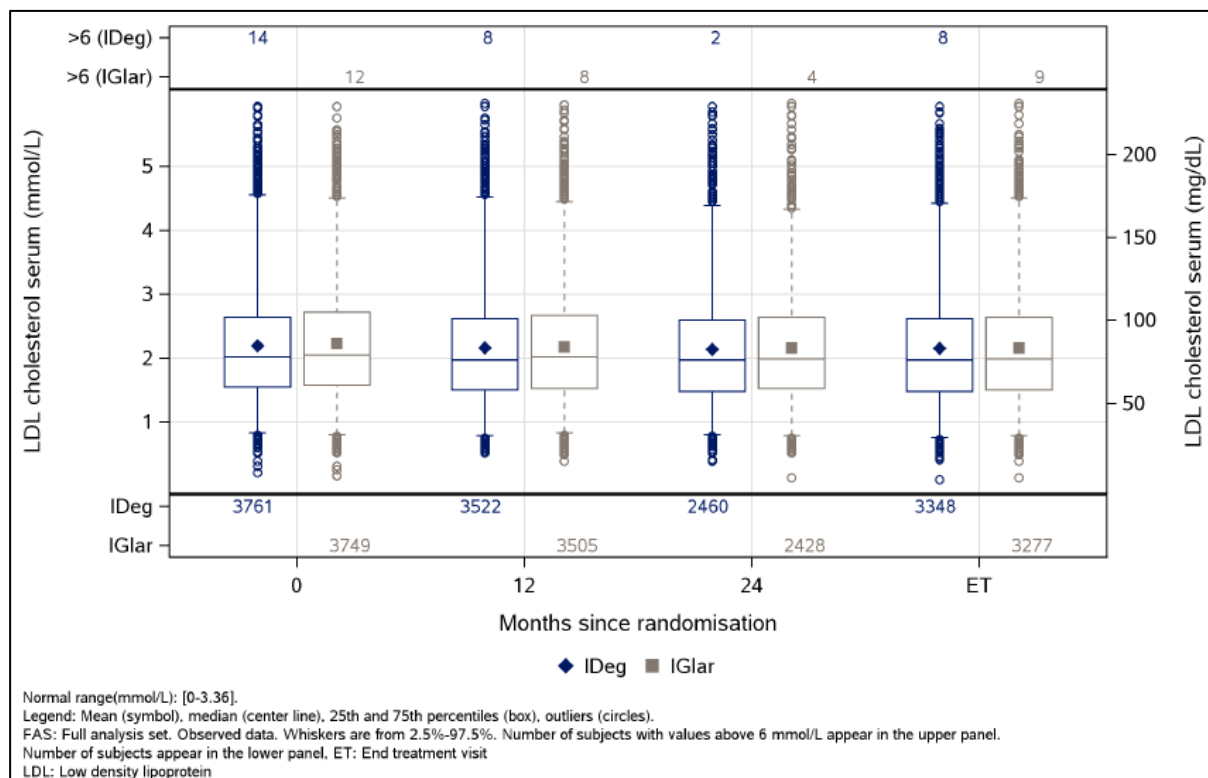


Abbildung 6: Verlauf der LDL-Cholesterinwerte in der Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

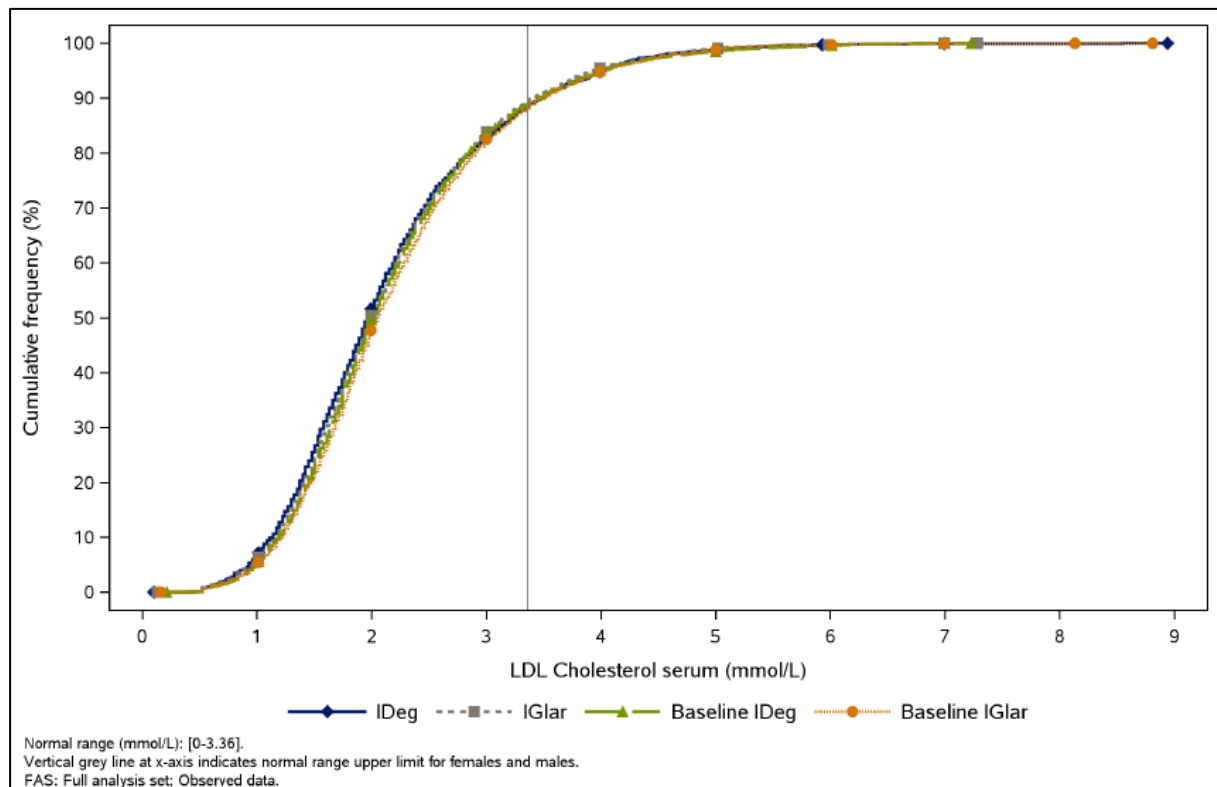


Abbildung 7: Empirische Verteilung der LDL-Cholesterinwerte zum Ende der Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

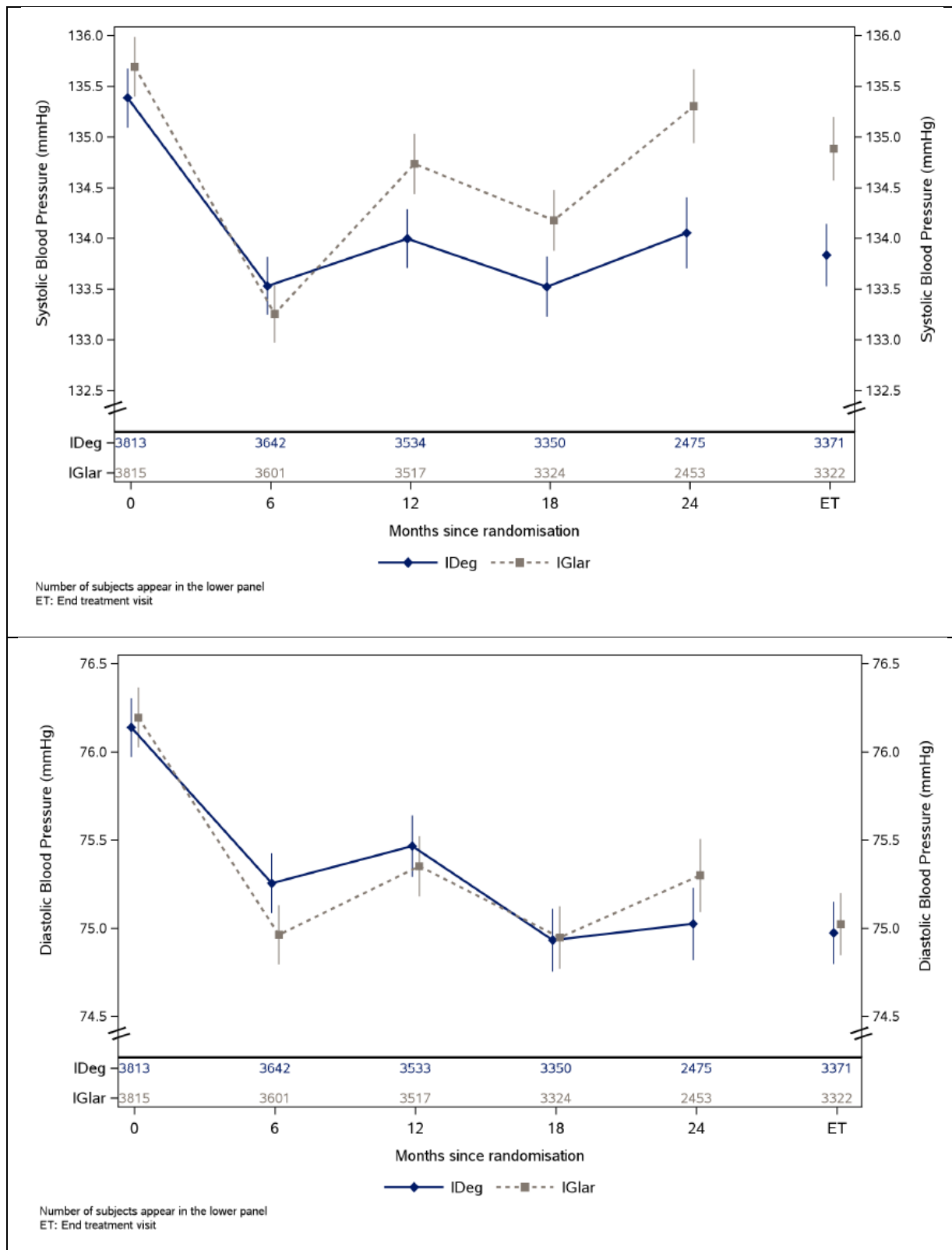


Abbildung 8: Verlauf der Blutdruckwerte in der Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

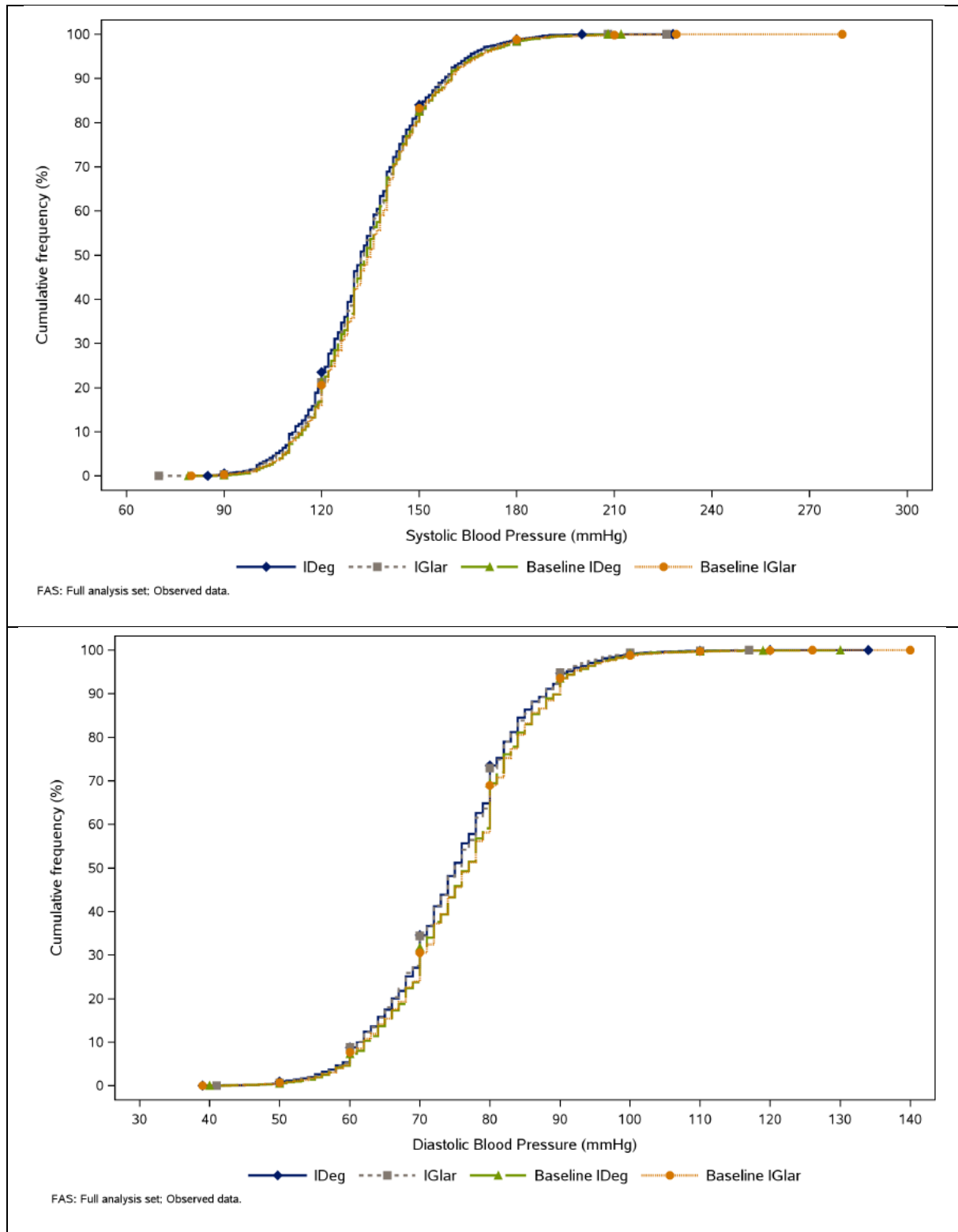


Abbildung 9: Empirische Verteilung der Blutdruckwerte zum Ende der Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Die NVL [13] und die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter“ der DDG [69] empfehlen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einen systolischen Blutdruck von unter 140 mmHg (Millimeter Quecksilbersäule) und einen diastolischen Blutdruck von unter 90 bzw. 80 mmHg. Bezüglich des *Low Density Lipoproteins* (LDL)-Cholesterins wird laut NVL ein Zielwert (nach DDG/DGIM (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin)) von < 2,6 mmol/mL (100 mg/dL) empfohlen.

Die mittleren Blutdruck- und LDL-Cholesterinwerte befanden sich zu Beginn der Studie in den zuvor genannten Zielbereichen und konnten im Laufe und bis zum Ende der Studie in gleichem Maße kontrolliert werden (Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9). Da sich die mittleren Blutdruck- und LDL-Cholesterinwerte zu Studienbeginn bereits in einem gut kontrollierten Bereich befanden, war der Anteil der Patienten, bei denen eine kardiovaskuläre Medikation nach Studienbeginn begonnen wurde, entsprechend moderat (siehe Tabelle 4-18). Nichtsdestotrotz lagen für den Großteil der Patienten (ca. 70 %) die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie die LDL-Cholesterinwerte zum Studienende in den von den oben genannten Leitlinien empfohlenen Zielbereichen (Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9). Der hohe Anteil Patienten, die die in den Leitlinien empfohlenen Zielwerte erreicht bzw. beibehalten haben, legt nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren ausgeschöpft wurden und die diesbezügliche Therapie somit adäquat und entsprechend deutscher Leitlinien durchgeführt wurde.

Den Fallberichten der Studie (Kapitel 14.3.3 in [1]) ist zudem zu entnehmen, dass die Prüfarzte den Patienten Empfehlungen bezüglich Diät und gesundem Lebensstil ausgesprochen haben.

Da die Studie EX1250-4080 multinational durchgeführt wurde, kann nicht unbedingt von einem einheitlichen Standard bezüglich der begleitenden Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren ausgegangen werden. Von den insgesamt 7.637 randomisierten Studienteilnehmern der Studie EX-1250-4080 FAS entfiel mit 80,5 % die Mehrheit auf EU-Länder und Nordamerika. Es wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsstandard in diesen Ländern prinzipiell vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext ist. Ferner setzt sich die Patientenpopulation aus Patienten mehrheitlich kaukasischer Herkunft zusammen (75,6 %). Des Weiteren zeigten sich in den Subgruppenanalysen bezüglich Ethnie, Rasse, Region 1, Region 2, Region 3 und insbesondere OECD-Land keine relevanten Effektmodifikationen (im Sinne statistisch signifikanter Behandlungsunterschiede bei entgegengesetzter Effektrichtung, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Somit kann davon ausgegangen werden, dass die begleitende Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar erfolgt ist.

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“ [3]. „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“ [43].

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 [3, 43]. Unter Endpunkten einer kurzfristigen Behandlung werden hierbei beispielsweise (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse inklusive Hypoglykämien und Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes verstanden. Im Gegensatz dazu stellen beispielsweise 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 3C, 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...“ [70].

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Insulin glargin und seine Metaboliten eine ähnliche Affinität zum Humaninsulinrezeptor haben wie Humaninsulin [71]. 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 3C, 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 [72, 73], 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 (N), Insulin Lente und Insulin Lente (L) berücksichtigt) [74].

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 [75, 76] die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga gegeben. Es liegen hierzu u. a. Nachweise der höchstmöglichen Evidenzstufe vor (Evidenzstufe Ia „Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib“ [5]), 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.

Darstellung der Gesamtpopulation der Studie EX1250-4080

Zu Beginn der Studie EX1250-4080 wurden die Patienten in die beiden Studienarme Insulin degludec + Standardtherapie²¹ und Insulin glargin + Standardtherapie randomisiert. Alle Patienten konnten ihre antidiabetische Medikation (eine oder mehrere, oral oder injizierbar), welche zum Screening bestand, während der Studie fortsetzen, mit Ausnahme des Basalinsulins (bzw. der Basalinsulin-Komponente eines Mischinsulins), welches durch die Studienmedikation ersetzt wurde (weitere Angaben zum Design der Studie EX1250-4080 siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

²¹ Standardtherapie umfasst die antidiabetische Begleittherapie und die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard.

Die Studie EX1250-4080 liefert aufgrund ihrer Dauer, Größe und Endpunkterhebung in ihrer Gesamtheit und vor allem für Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse für die Nutzenbewertung von Insulin degludec relevante neue Erkenntnisse. Dem Vorgehen des G-BA in vergleichbaren Situationen folgend [11, 12, 77], wird die Studie EX1250-4080 als Ganzes dargestellt. Die Darstellung der Studienergebnisse aller randomisierter Patienten wird im vorliegenden Dokument durch die Angabe „CSR-Population“ kenntlich gemacht.

Fazit

Die Studie EX1250-4080 ist aufgrund ihrer Größe (7.637 randomisierte Patienten in 438 Studienzentren), ihrer Dauer (mediane Beobachtungsdauer knapp 2 Jahre) und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Nutzenbewertung von Insulin degludec als relevant einzuschätzen. Aus diesen und den oben aufgeführten Argumenten ist die Gesamtpopulation der Studie EX1250-4080 zur Beantwortung der Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) für die Nutzenbewertung von Insulin degludec in Anwendungsgebiet C geeignet und wird hierfür herangezogen.

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			
EX1250-4080	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines *Interactive Voice/Web Response Systems (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.

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

Studie	EX1250-4080
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)	
Gesamtmortalität	ja
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)	
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität	ja
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	ja
Veränderung der Nierenfunktion	ja
Verringerung von Nebenwirkungen	
Schwere Hypoglykämien	
Schwere Hypoglykämien tagsüber	ja
Schwere Hypoglykämien nächtlich	ja
Schwere Hypoglykämien gesamt	ja
Unerwünschte Ereignisse	nein*
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ja
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	ja
*Da das allgemeine Sicherheitsprofil von Insulin degludec bereits in einer Vielzahl anderer Studien (gemäß Fachinformation mit 4.275 Patienten, davon 1.102 mit Diabetes mellitus Typ 1 und 3.173 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [2]) umfangreich untersucht wurde, beschränkte sich die Erhebung unerwünschter Ereignisse in der Studie EX1250-4080 auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, auf unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, auf Medikationsfehler, die zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis führten und auf unerwünschte Ereignisse in Bezug auf technische Beschwerden²². Dieses Vorgehen steht im Einklang mit Empfehlungen der FDA zur Erhebung von Sicherheitsdaten bei Studien in einer fortgeschrittenen Phase [18].	

²² Die Ausnahme hiervon bilden Patienten aus Japan, da japanische Behörden die Erhebung (nicht-schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse gefordert hat

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – 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 4-29: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
EX1250-4080	• Tod jeglicher Ursache („während der Studie“) - analysiert als Zeit bis zum Auftreten. • „Während der Studie“: Todesdatum im gesamten Studienzeitraum, definiert als Beginn der randomisierten Behandlung bis Datum der patientenindividuellen Follow-up Visite (30-tägiger Nachbeobachtungszeitraum nach Ende der Behandlung). Falls keine Follow-up Visite stattfand, wurde das Datum des letzten Kontaktes, letzten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses oder das Todesdatum vor Studienende (LPLV) als Enddatum angenommen.

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EX1250-4080	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 intention to treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen 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 „Gesamtmortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Gesamtmortalität – Tod jeglicher Ursache“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	m (%)	N	n (%)	m (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
3.818	202 (5,3)	3.616 (94,7)	3.819	221 (5,8)	3.598 (94,2)	0,91 [0,75;1,11]	0,3516
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

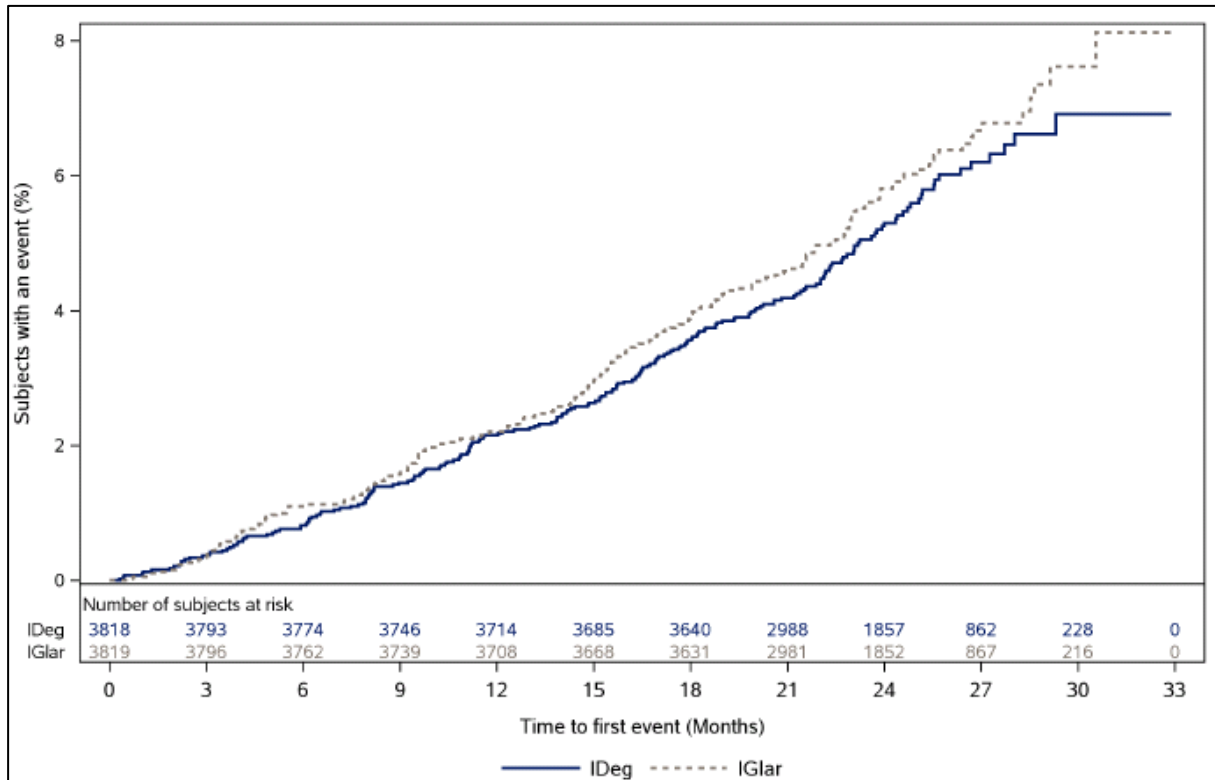


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich "Gesamt mortalität – Tod jeglicher Ursache" aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

EX1250-4080

In der adjustierten Auswertung (Zeit bis zum Auftreten des Todes) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Gesamt mortalität – Tod jeglicher Ursache“ (HR: 0,91 [0,75;1,11]; $p = 0,3516$).

Die zum Endpunkt „Gesamt mortalität – Tod jeglicher Ursache“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den gesamten Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 10).

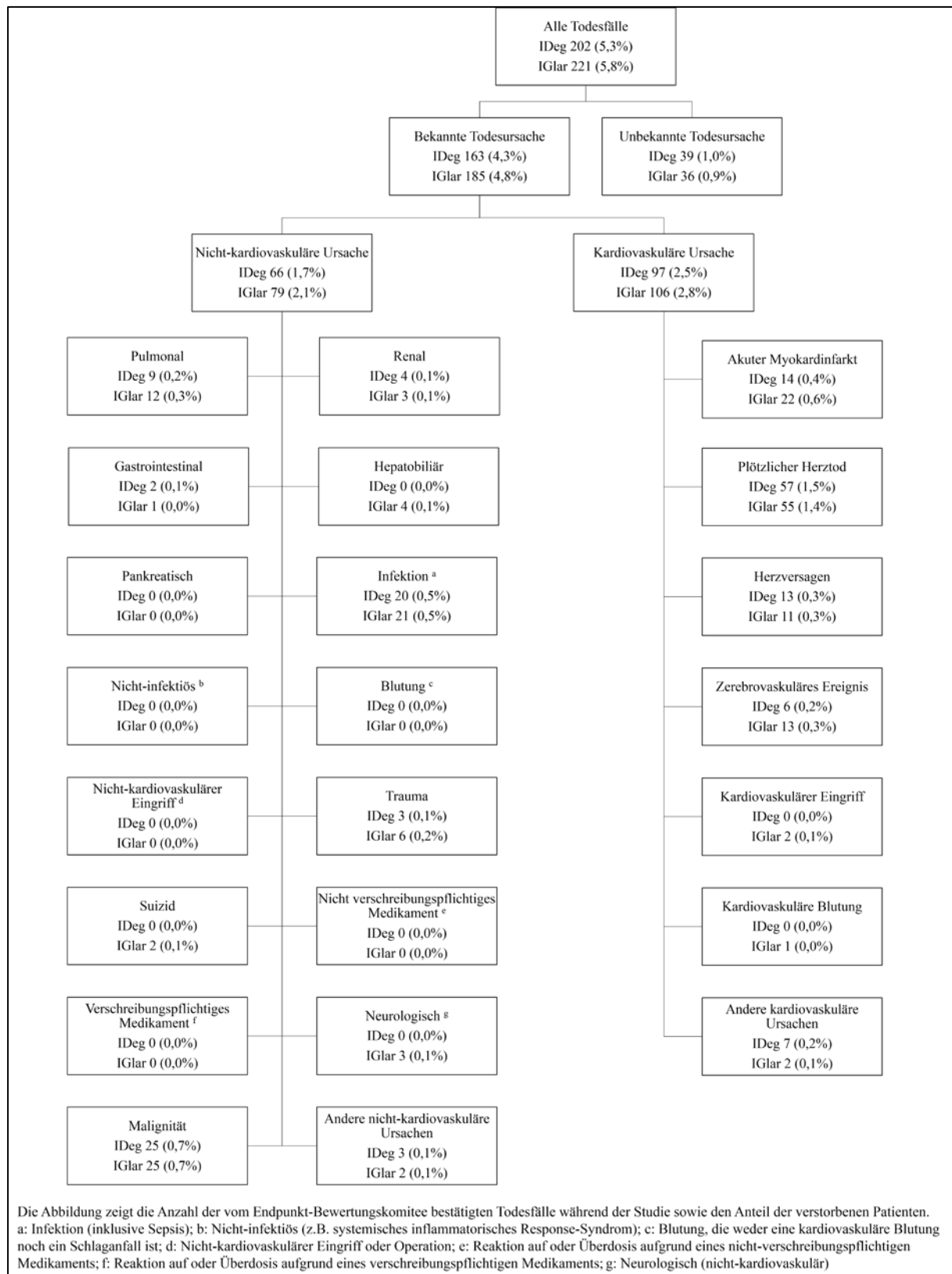


Abbildung 11: „Gesamt mortalität – Tod jeglicher Ursache“ nach Ursache aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Von den insgesamt 433 bis zum Datenbankschluss aufgetretenen Todesfällen [1], traten laut EAC 423 während der Studie auf. Die Ursachen dieser 423 Todesfälle sind in Abbildung 11 dargestellt. Ein zentrales Ziel der Adjudizierung durch das EAC war die Einteilung der Todesfälle nach kardiovaskulärer (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) und nicht-kardiovaskulärer Ursache. Die Ursachen der durch das EAC bestätigten, während der Studie aufgetretenen, Todesfälle jeglicher Ursache waren zwischen Insulin degludec und Insulin glargin gleich verteilt.

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.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Dies gilt auch für alle nachfolgenden Endpunkte.

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 4-32: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“

Studie	Operationalisierung
EX1250-4080	- Kombinierter Endpunkt (MACE-3) bestehend aus den folgenden Ereignissen („während der Studie“): - Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (entsprechend der FDA-Empfehlung [14] einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache) - Nicht-tödlicher Schlaganfall - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt - Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris - Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz - Während der Studie: Ereignisdatum im gesamten Studienzeitraum, definiert als Beginn der randomisierten Behandlung bis Datum der patientenindividuellen Follow-up Visite (30-tägiger Nachbeobachtungszeitraum nach Ende der Behandlung). Falls keine Follow-up Visite stattfand, wurde das Datum des letzten Kontaktes, letzten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses oder das Todesdatum vor Studienende (LPLV) als Enddatum angenommen. Die Ereignisse (außer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee adjudiziert (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 4-33: 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
EX1250-4080	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse (außer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) 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.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „MACE-3“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	m (%)	N	n (%)	m (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
3.818	325 (8,5)	3.493 (91,5)	3.819	356 (9,3)	3.463 (90,7)	0,91 [0,78;1,06]	0,2091
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

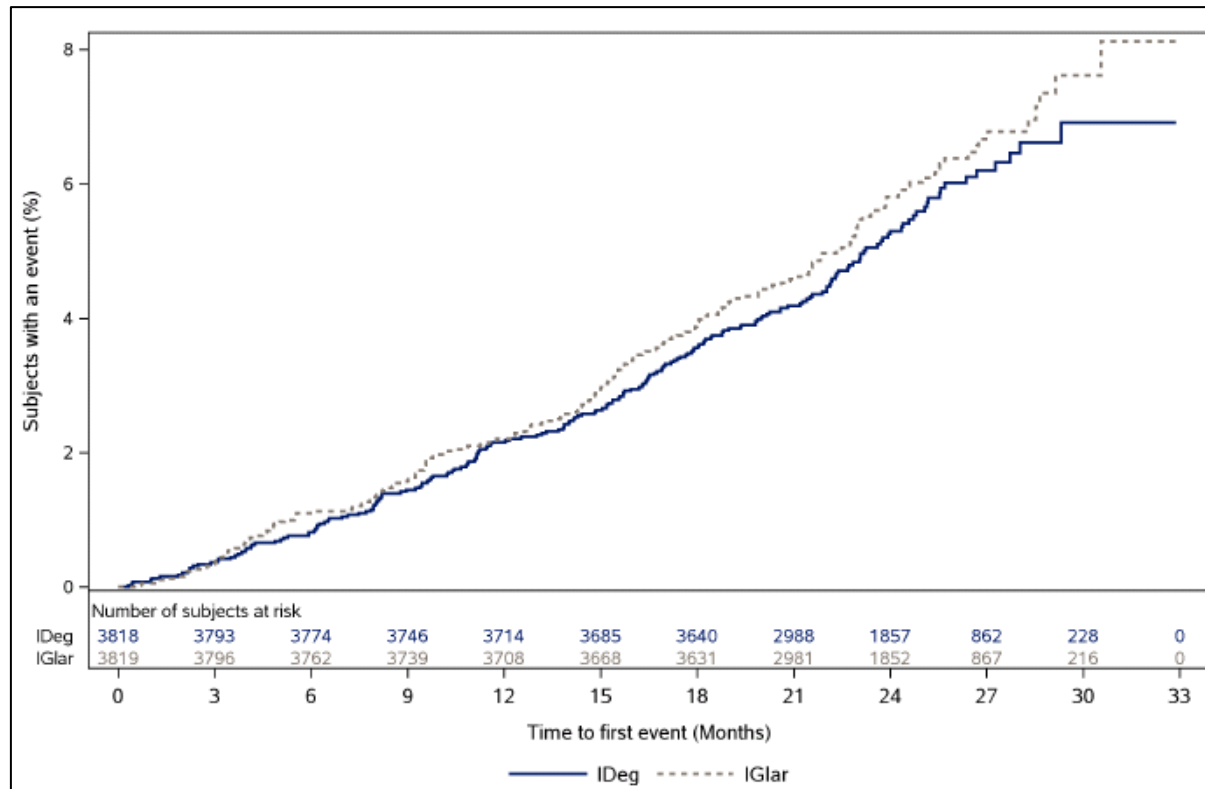


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Die dem kombinierten Endpunkt „MACE-3“ zugrundeliegenden Ereignisse („Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“) werden nachfolgend ergänzend dargestellt²³:

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	m (%)	N	n (%)	m (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
3.818	136 (3,6)	3.682 (96,4)	3.819	142 (3,7)	3.677 (96,3)	0,96 [0,76;1,21]	0,7143
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

²³ Hierbei handelt es sich um alle Ereignisse (bzw. Patienten mit Ereignis) bezüglich „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und nicht nur um die jeweiligen Erstereignisse, die zur Zählung des kombinierten Endpunkts „MACE-3“ verwendet wurden. Die Summe aller Patienten mit Ereignis aller Komponenten des kombinierten Endpunkts ist somit höher als die Anzahl Patienten mit einem Ereignis des kombinierten Endpunkts „MACE 3“.

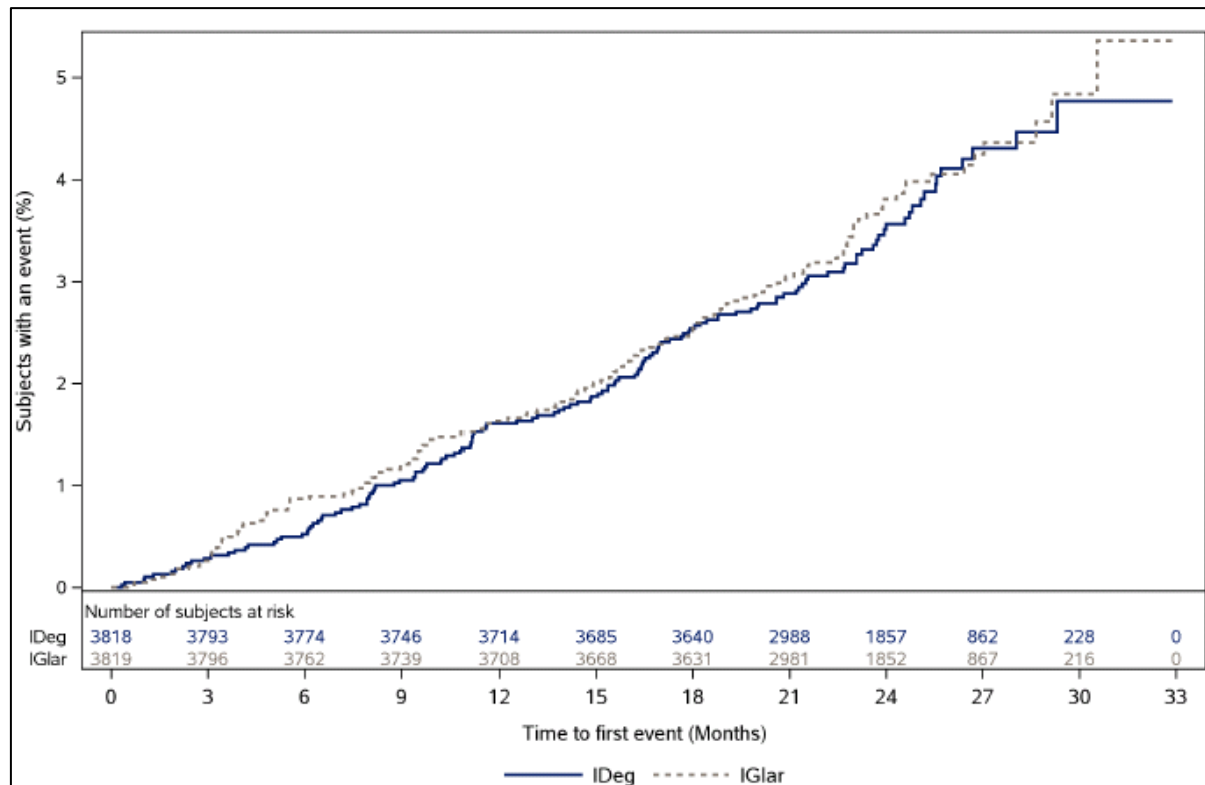


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	m (%)	N	n (%)	m (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
3.818	71 (1,9)	3.747 (98,1)	3.819	79 (2,1)	3.740 (97,9)	0,90 [0,65;1,23]	0,5015
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

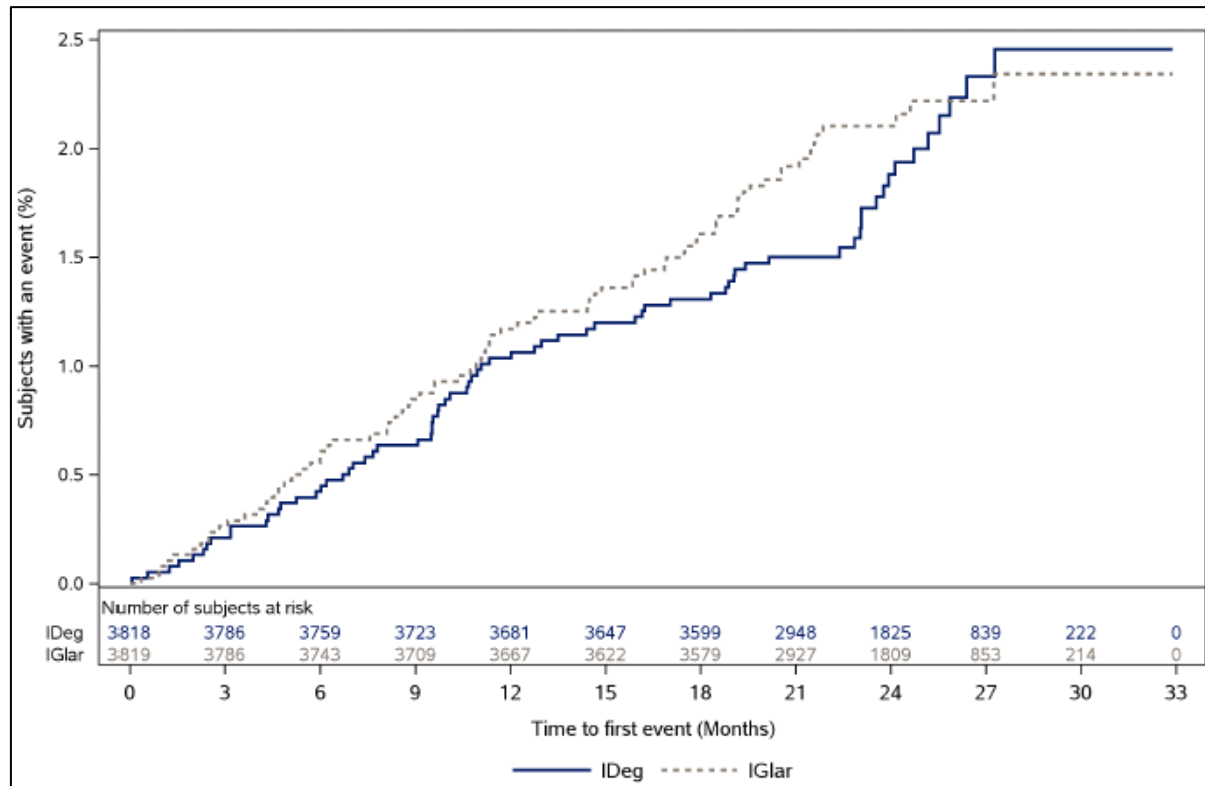


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	m (%)	N	n (%)	m (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
3.818	144 (3,8)	3.674 (96,2)	3.819	169 (4,4)	3.650 (95,6)	0,85 [0,68;1,06]	0,1498
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

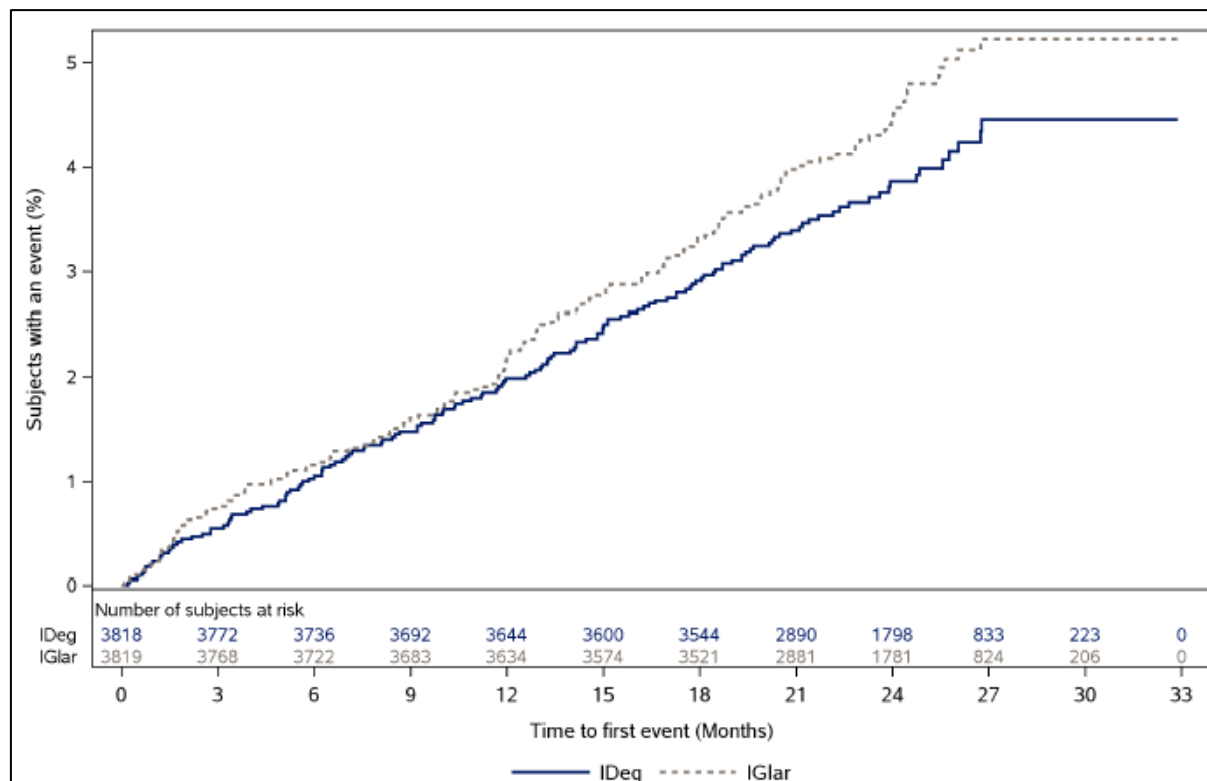


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	m (%)	N	n (%)	m (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
3.818	71 (1,9)	3.747 (98,1)	3.819	75 (2,0)	3.744 (98,0)	0,95 [0,68;1,31]	0,7369
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

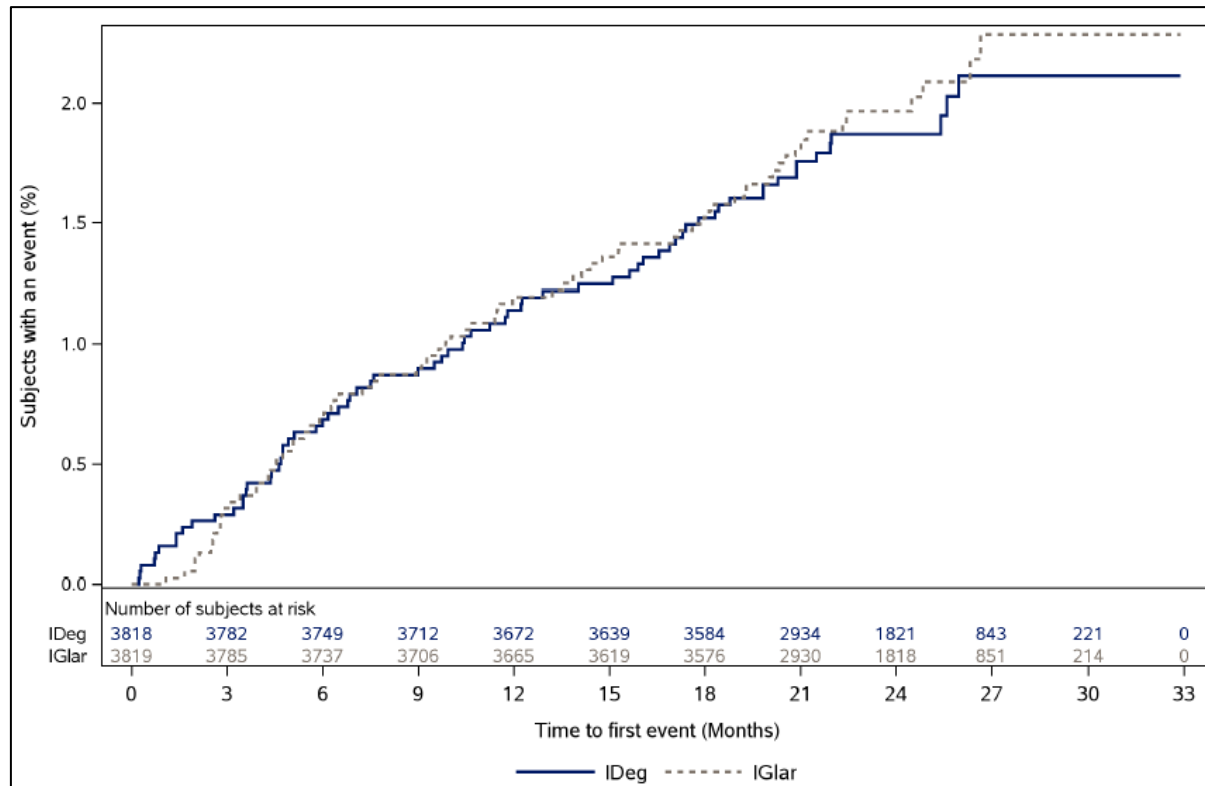


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	n (%)	m (%)	N	n (%)	m (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
3.818	296 (7,8)	3.522 (92,2)	3.819	322 (8,4)	3.497 (91,6)	0,91 [0,78;1,07]	0,2510
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

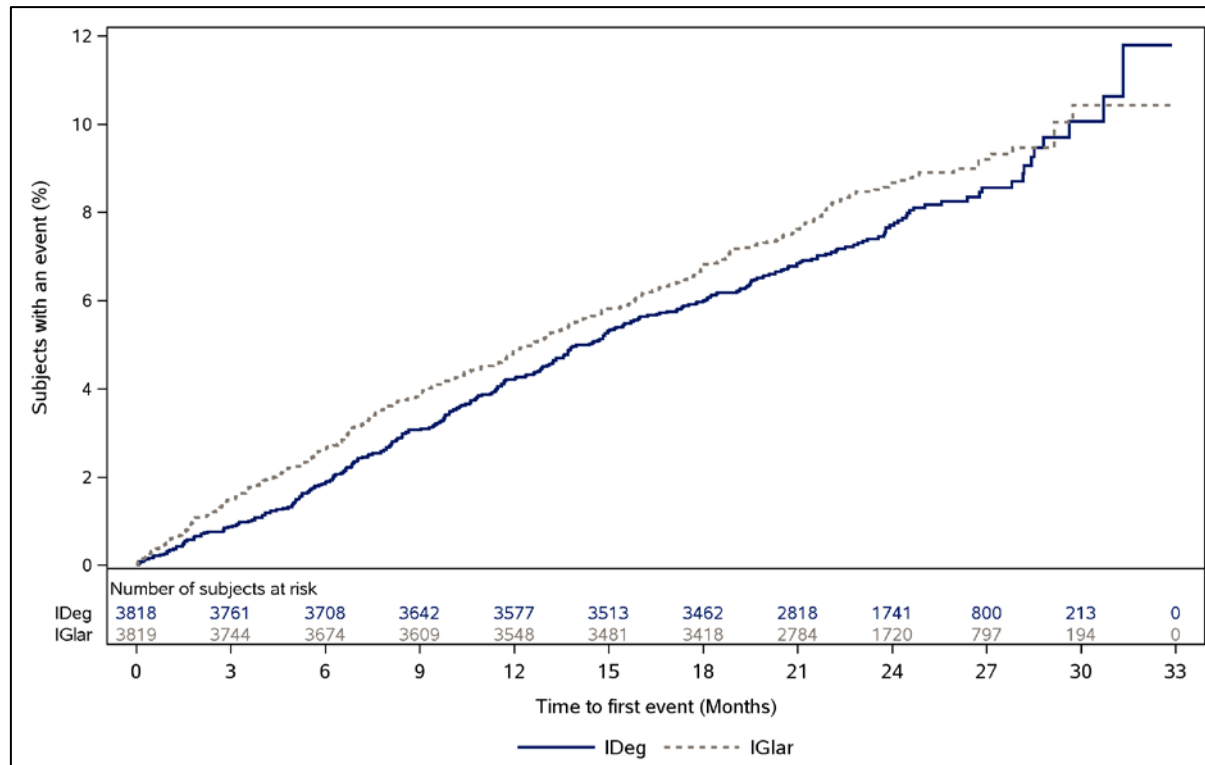


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

EX1250-4080

In der adjustierten Auswertung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des kombinierten Endpunkts „MACE-3“ (HR: 0,91 [0,78;1,06]; $p = 0,2091$).

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin wurde somit bestätigt.

Die zum kombinierten Endpunkt „MACE-3“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 12).

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin zeigte sich ebenso in den nachfolgend dargestellten Komponenten des kombinierten Endpunkts „MACE-3“²⁴ sowie den Endpunkten „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ und „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“.

Komponente „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“

Bezüglich der Komponente „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ zeigte sich in der adjustierten Auswertung (HR: 0,96 [0,76;1,21]; $p = 0,7143$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

Von den insgesamt in dieser Auswertung berücksichtigten 278 Todesfällen [1] konnte das EAC bei 203 Fällen eine kardiovaskuläre Ursache bestätigen (siehe auch Abbildung 11). Bei den verbleibenden 75 Todesfällen konnte die Ursache nicht bestimmt werden, sodass diese protokollgemäß und leitlinienkonform [14] ebenfalls als „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ gezählt wurden.

Die bekannten Ursachen der zur Komponente „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ gehörenden (203 bestätigten) Ereignisse waren zwischen Insulin degludec und Insulin glargin gleich verteilt (siehe Abbildung 18).

Die zur Komponente „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 13).

²⁴ Hierbei handelt es sich um alle Ereignisse (bzw. Patienten mit Ereignis) bezüglich „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und nicht nur um die jeweiligen Erstereignisse, die zur Zählung des kombinierten Endpunkts „MACE-3“ verwendet wurden. Die Summe aller Patienten mit Ereignis aller Komponenten des kombinierten Endpunkts ist somit höher als die Anzahl Patienten mit einem Ereignis des kombinierten Endpunkts „MACE 3“.

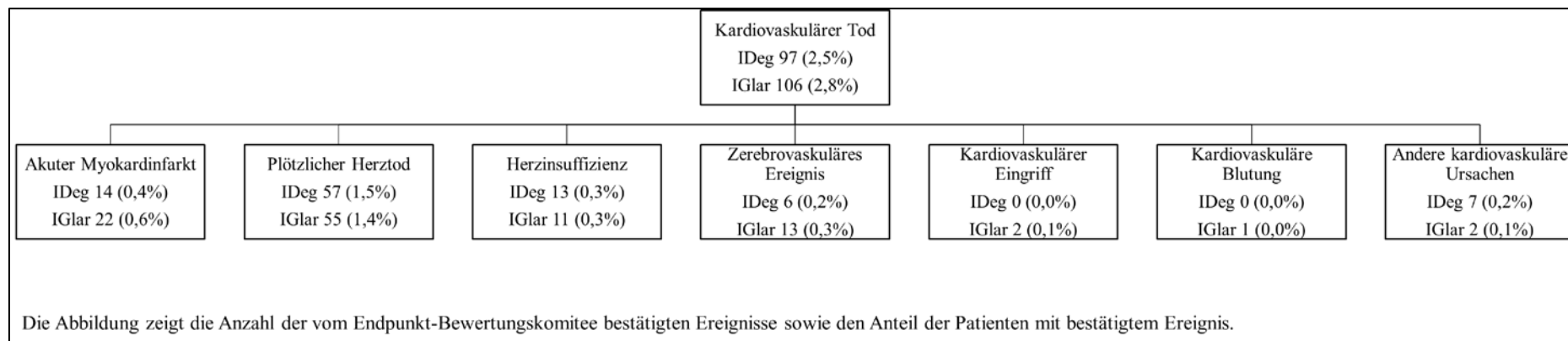


Abbildung 18: „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“ nach Ursache aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Komponente „Nicht-tödlicher Schlaganfall“

Bezüglich der Komponente „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ zeigte sich in der adjustierten Auswertung (HR: 0,90 [0,65;1,23]; $p = 0,5015$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

Die verschiedenen Arten der zur Komponente „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ gehörenden Ereignisse waren zwischen Insulin degludec und Insulin glargin gleich verteilt (siehe Abbildung 19).

Die zur Komponente „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 14).

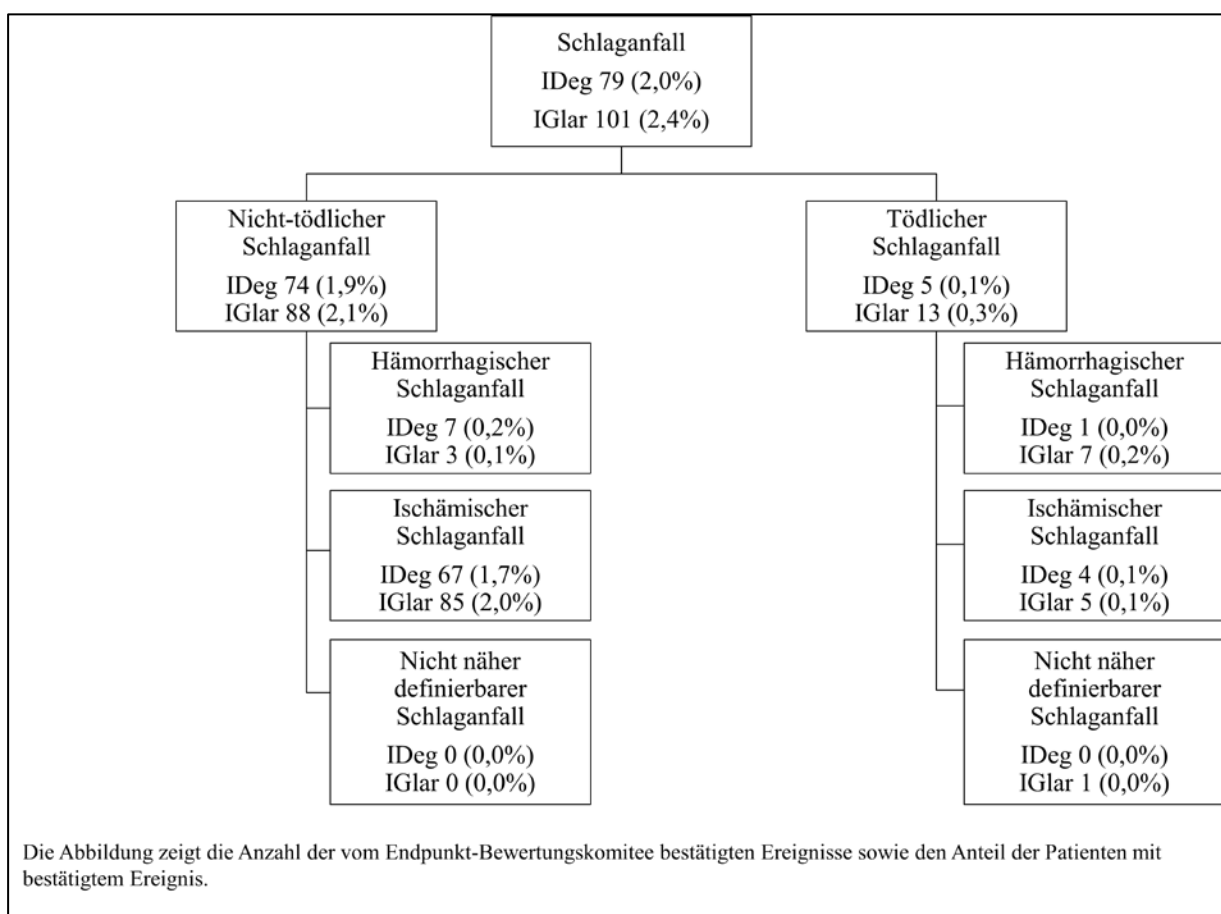


Abbildung 19: „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ nach Art aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Komponente „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“

Bezüglich der Komponente „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ zeigte sich in der adjustierten Auswertung (HR: 0,85 [0,68;1,06]; $p = 0,1498$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

Die verschiedenen Arten der zur Komponente „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ gehörenden Ereignisse waren zwischen Insulin degludec und Insulin glargin gleich verteilt (siehe Abbildung 20). Die Komponente „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ umfasst auch stille Myokardinfarkte. Diese Ereignisse werden vom G-BA allerdings nicht als patientenrelevant betrachtet. Aufgrund der geringen Anzahl stiller Myokardinfarkte ist von keinem relevanten Einfluss auf das Gesamtergebnis der Komponente „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ auszugehen.

Die zur Komponente „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 15).

.

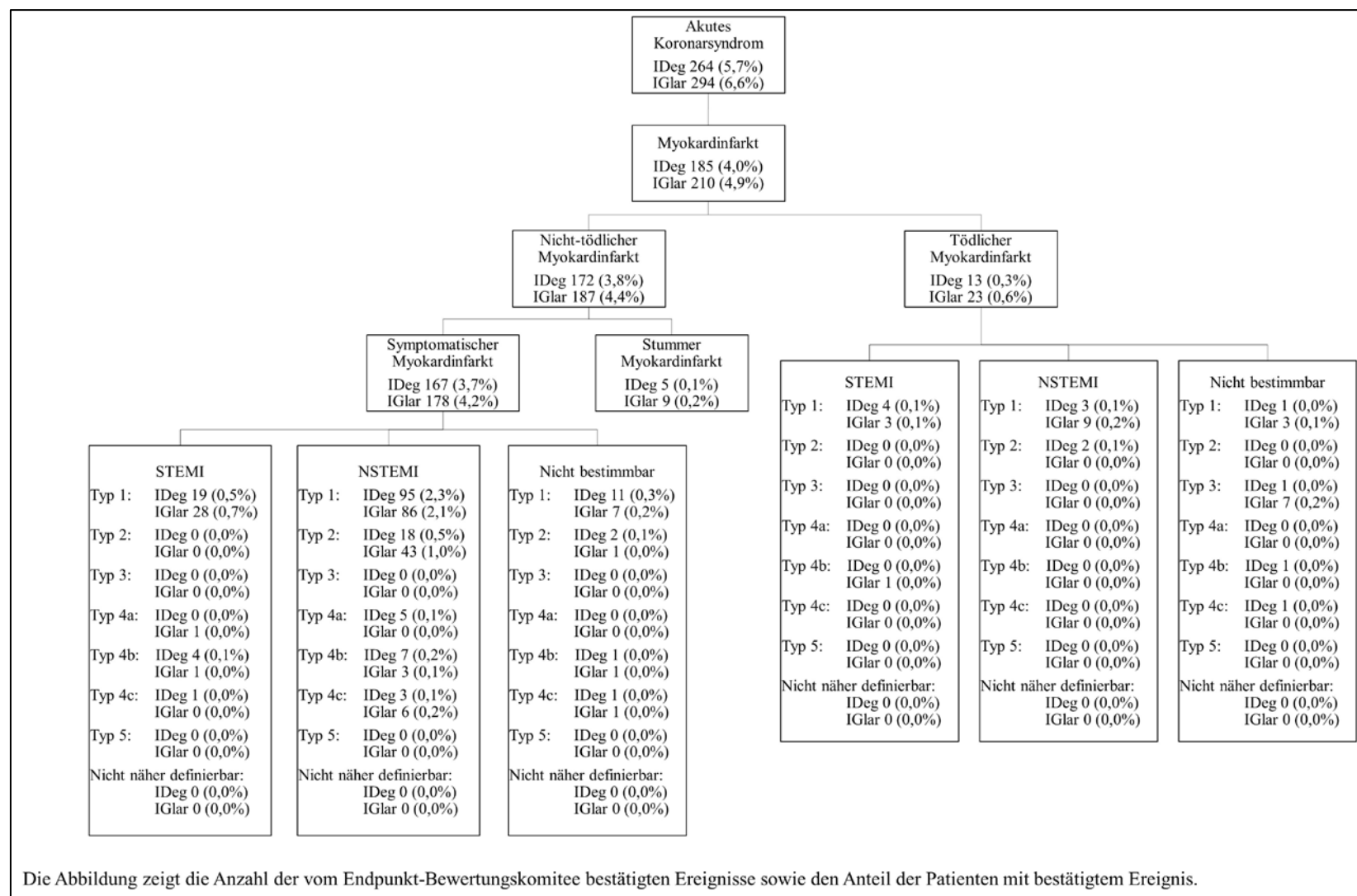


Abbildung 20: „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ nach Art aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris²⁵

In der adjustierten Auswertung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ (HR: 0,95 [0,68;1,31]; p = 0,7369).

Die zum Endpunkt „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 16).

Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz²⁵

In der adjustierten Auswertung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (HR: 0,91 [0,78;1,07]; p = 0,2510).

Die zum Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 17).

²⁵ In der statistischen Auswertung dieses Endpunkts sind ausschließlich Erstereignisse berücksichtigt.

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 4-40: Operationalisierung von „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“

Studie	Operationalisierung
EX1250-4080	- Messung des HbA_{1c}-Wertes mittels Standardmethoden im Zentrallabor. - Die Änderung des HbA_{1c}-Wertes wurde als Differenz des Wertes nach 24 Monaten 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 4-41: 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
EX1250-4080	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

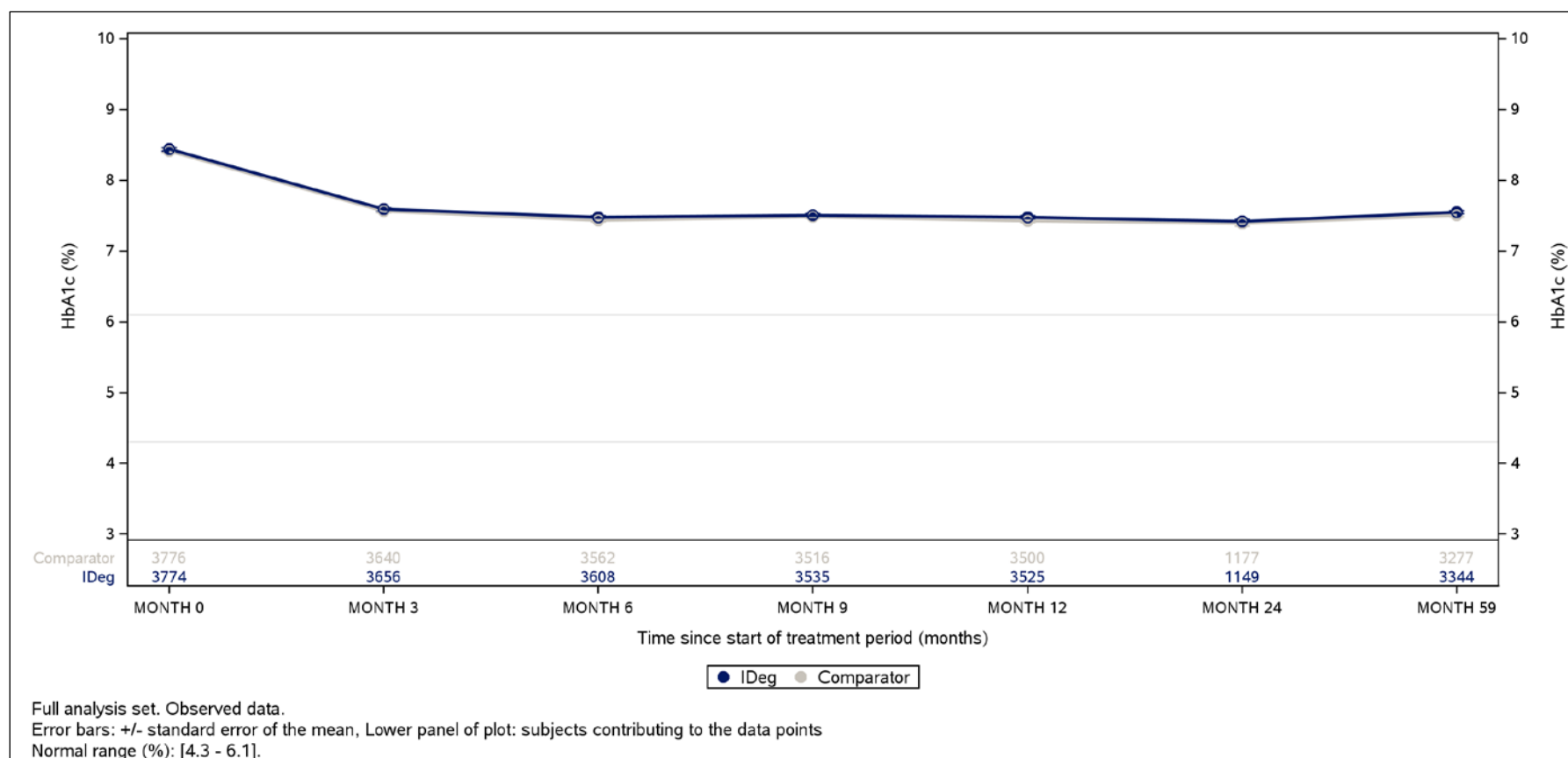
IDeg				IGlar				IDeg vs. IGlar	
N	Mittelwert Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienende (SD)	Mittlere Änderung (SE)	N	Mittelwert Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienende (SD)	Mittlere Änderung (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
3.818	8,354 (1,59)	7,496 (1,2)	-0,86 (0,02)	3.819	8,313 (1,62)	7,473 (1,2)	-0,87 (0,02)	0,01 [-0,05;0,07]; 0,7788	0,02 [-0,04;0,07]

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-43: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

HbA _{1c} -Wert	IDeg			IGlar		
Monat	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung (SD)
Monat 0	3.774	8,4 (1,6)	0,0 (0,0)	3.776	8,4 (1,7)	0,0 (0,0)
Monat 3	3.656	7,6 (1,2)	-0,9 (1,3)	3.640	7,6 (1,2)	-0,8 (1,3)
Monat 6	3.608	7,5 (1,2)	-1,0 (1,4)	3.562	7,4 (1,2)	-1,0 (1,4)
Monat 9	3.535	7,5 (1,2)	-0,9 (1,4)	3.516	7,5 (1,2)	-0,9 (1,5)
Monat 12	3.525	7,5 (1,2)	-1,0 (1,5)	3.500	7,4 (1,2)	-0,9 (1,5)
Monat 24	1.149	7,4 (1,1)	-0,9 (1,5)	1.177	7,4 (1,1)	-0,9 (1,5)
Monat 59	3.344	7,5 (1,2)	-0,9 (1,5)	3.277	7,5 (1,2)	-0,9 (1,6)

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

Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Da die Studie EX1250-4080 ereignisgesteuert war, konnten Patienten, die früh in die Studie eingeschlossen wurde ein längeres Follow-up als 24 Monate haben (bis die für das Ende der Studie notwendige Anzahl Ereignisse eingetreten ist).

EX1250-4080

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (adjustierte Mittelwertdifferenz (MWD): 0,01 [-0,05;0,07]; p = 0,7788).

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein zwischen Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar ausgeprägtes Absinken des HbA_{1c}-Wertes bis Monat 3. Im Anschluss an Monat 3 zeichnete sich bezüglich des HbA_{1c}-Wertes ein Plateau mit parallelem Verlauf ab.

4.3.1.3.1.4 Veränderung der Nierenfunktion – 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 „Veränderung der Nierenfunktion“

Studie	Operationalisierung
EX1250-4080	- Messung des Kreatinin-Wertes im Zentrallabor und Berechnung der eGFR nach CKD-EPI-Formel. - Die Veränderung der Nierenfunktion wurde als Differenz des eGFR-Wertes nach 24 Monaten 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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Nierenfunktion“ 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
EX1250-4080	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 „Veränderung der Nierenfunktion“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Veränderung der Nierenfunktion“ aus Studie EX1250-4080 (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]
3.818	67,34 (20,9)	65,27 (22,2)	-2,54 (0,31)	3.819	67,09 (21,1)	64,69 (22,1)	-2,86 (0,31)	0,32 [-0,54;1,17]; 0,4697	0,03 [-0,06;0,11]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

EX1250-4080

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Veränderung der Nierenfunktion“ (adjustierte MWD: 0,32 [-0,54;1,17]; $p = 0,4697$).

4.3.1.3.1.5 Schwere Hypoglykämien - RCT

4.3.1.3.1.5.1 Schwere 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 4-47: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien tagsüber“

Studie	Operationalisierung
EX1250-4080	• Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) („während der Studie“) ○ Schwere Hypoglykämien gemäß ADA-Definition, definiert als Hypoglykämie, bei der 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. ○ Diese Hypoglykämien wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten EAC adjudiziert ○ Zur Validität dieses Endpunkts siehe Abschnitt 4.2.5.2.2. • Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) („während der Studie“) ○ 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: ▪ Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurden (bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (SUE)“) oder ▪ Hypoglykämien, die durch die Gabe von intravenöser 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 Handlungsunfähigkeit; Krampfanfall; Bewusstlosigkeit oder Koma) assoziiert waren (bezeichnet als „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome)“). • Während der Studie: <i>Hypoglykämie-Ereignisdatum</i> im gesamten Studienzeitraum, definiert als Beginn der randomisierten Behandlung bis Datum der patienten-individuellen Follow-up Visite (30-tägiger Nachbeobachtungszeitraum nach Ende der Behandlung). Falls keine Follow-up Visite stattfand, wurde das Datum des letzten Kontaktes, letzten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses oder das Todesdatum vor Studienende (LPLV) als Enddatum angenommen • Es wurden alle während des Tages (06:00-00:00 Uhr, beide Erhebungszeiten inklusive) aufgetretenen schweren Hypoglykämien berücksichtigt. • <u>Sensitivitätsanalyse</u>: Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) (Details siehe Abschnitt 4.2.5.4) • Die Komponenten der kombinierten Endpunkte sind in Anhang 4-G 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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere 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
EX1250-4080	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 tagsüber“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.5.1.1 Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	149 (3,9)	3.819	201 (5,3)	0,74 [0,60; 0,91]	0,73 [0,59; 0,91]	-0,01 [-0,02;-0,00]	0,0052 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

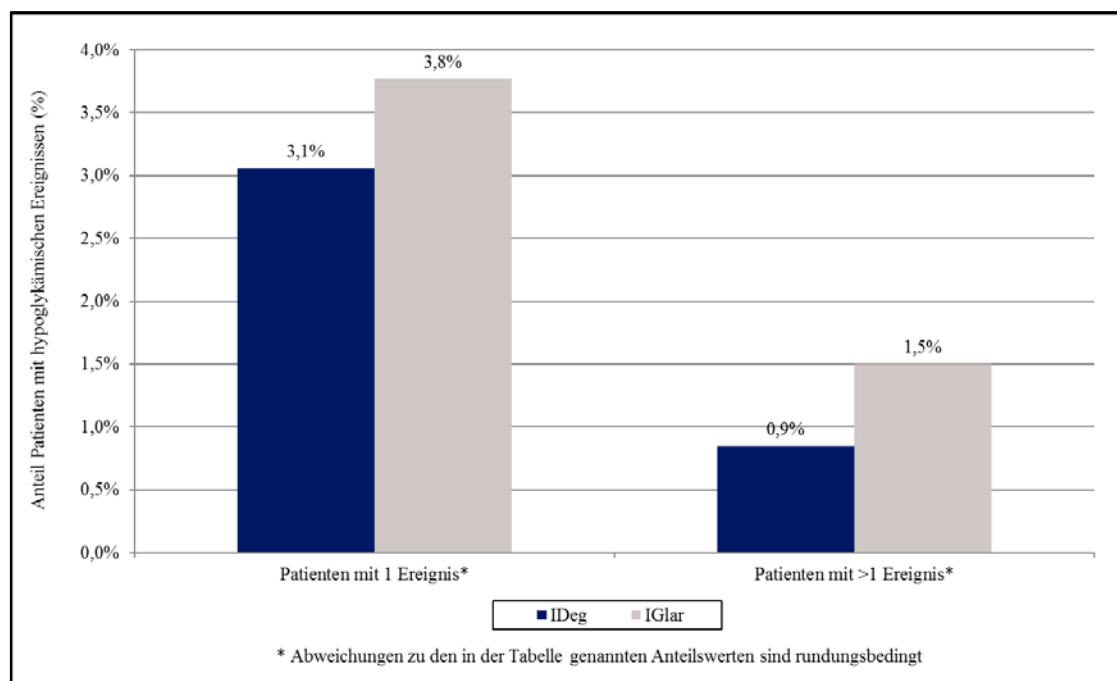


Abbildung 22: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlax	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	208	7.567,51	3.819	333	7.557,69	0,62 [0,48;0,80]	0,0002
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-51: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	29	0,7	3.819	41	0,6
Monat 1- < 2	3.810	15	0,4	3.812	20	0,4
Monat 2- < 3	3.802	17	0,4	3.806	18	0,4
Monat 3- < 4	3.793	7	0,1	3.796	16	0,4
Monat 4- < 5	3.786	9	0,2	3.781	12	0,3
Monat 5- < 6	3.780	15	0,3	3.770	13	0,3
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	7	0,2
Monat 7- < 8	3.763	5	0,1	3.760	12	0,3
Monat 8- < 9	3.756	9	0,2	3.752	8	0,2
Monat 9- < 10	3.746	6	0,1	3.740	21	0,4
Monat 10- < 11	3.738	8	0,2	3.723	13	0,3
Monat 11- < 12	3.728	9	0,2	3.712	13	0,3
Monat 12- < 13	3.714	2	0,1	3.708	9	0,2
Monat 13- < 14	3.709	6	0,2	3.696	16	0,4
Monat 14- < 15	3.697	5	0,1	3.688	12	0,3
Monat 15- < 16	3.686	3	0,1	3.668	8	0,2
Monat 16- < 17	3.671	11	0,3	3.652	13	0,3
Monat 17- < 18	3.656	9	0,2	3.642	21	0,4
Monat 18- < 19	3.640	5	0,1	3.631	9	0,2
Monat 19- < 20	3.626	7	0,2	3.614	10	0,2

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

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	8	0,2	3.498	13	0,3
Monat 21- < 22	3.003	3	0,1	2.993	7	0,2
Monat 22- < 23	2.543	3	0,1	2.538	6	0,2
Monat 23- < 24	2.202	7	0,2	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	4	0,2	1.870	6	0,3
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	1	0,1
Monat 26- < 27	1.165	1	0,1	1.178	4	0,3
Monat 27- < 28	887	2	0,2	887	3	0,3
Monat 28- < 29	621	1	0,2	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (=alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

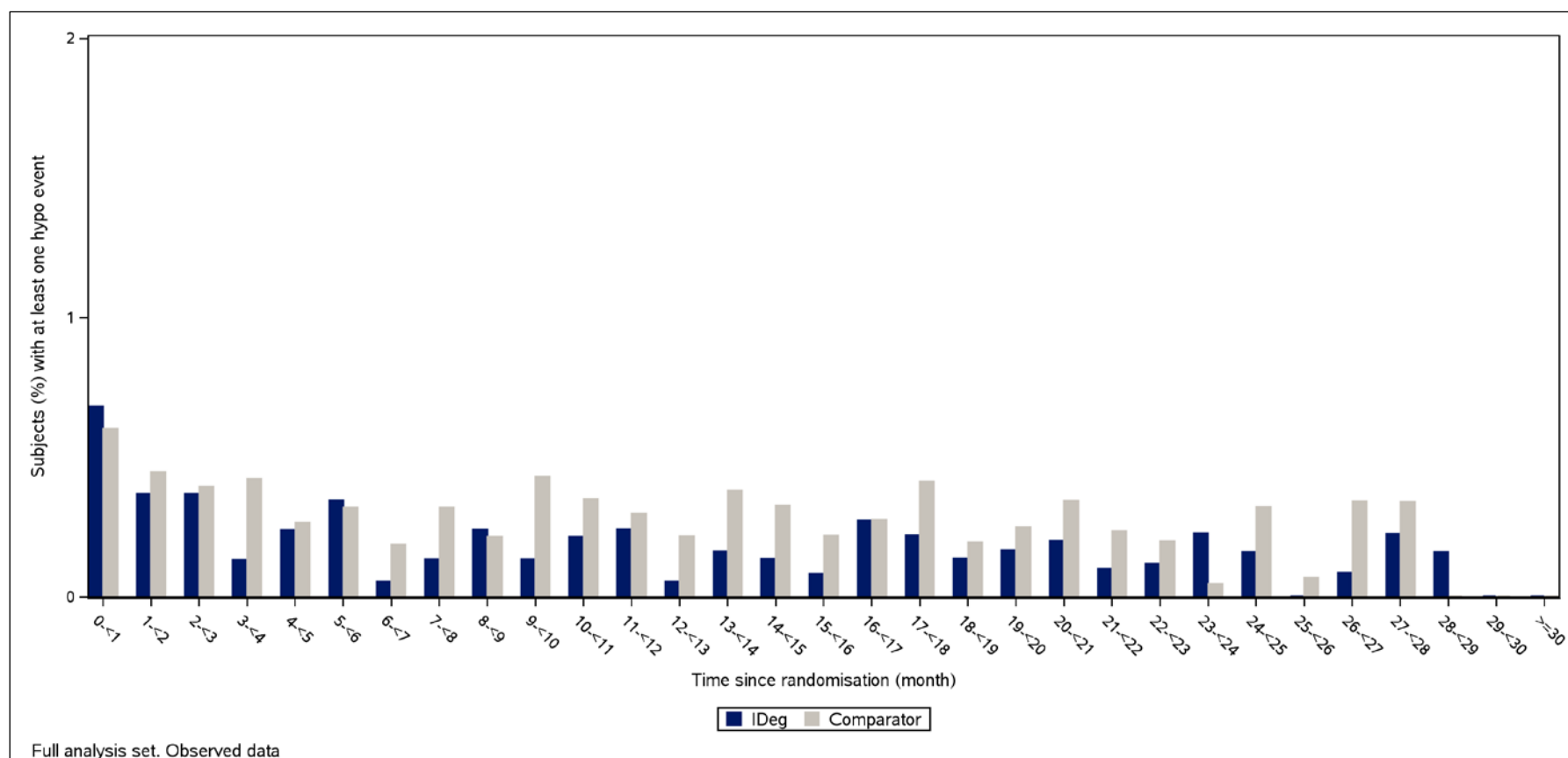


Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

4.3.1.3.1.5.1.2 Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	122 (3,2)	3.819	164 (4,3)	0,74 [0,59;0,94]	0,74 [0,58;0,93]	-0,01 [-0,02;-0,00]	0,0133 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

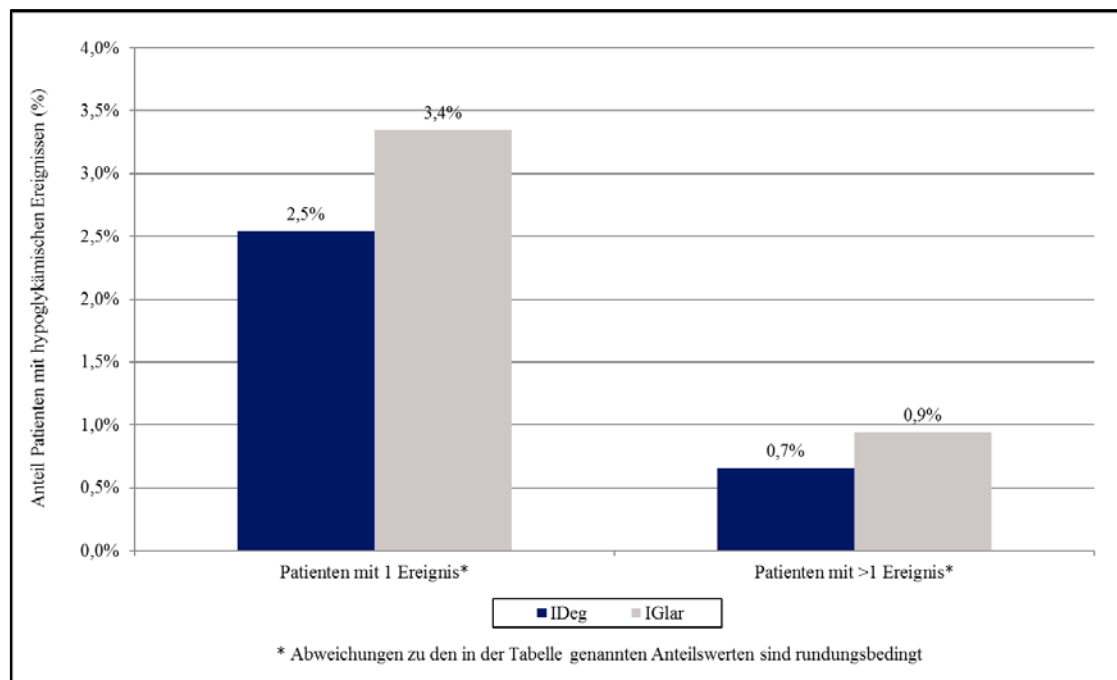


Abbildung 24: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	167	7.567,51	3.819	231	7.557,69	0,72 [0,55;0,95]	0,0185
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-54: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	22	0,5	3.819	25	0,5
Monat 1- < 2	3.810	13	0,3	3.812	14	0,3
Monat 2- < 3	3.802	12	0,3	3.806	11	0,2
Monat 3- < 4	3.793	4	0,1	3.796	12	0,3
Monat 4- < 5	3.786	6	0,2	3.781	9	0,2
Monat 5- < 6	3.780	13	0,3	3.770	11	0,3
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	6	0,2
Monat 7- < 8	3.763	5	0,1	3.760	10	0,3
Monat 8- < 9	3.756	7	0,2	3.752	5	0,1
Monat 9- < 10	3.746	5	0,1	3.740	14	0,3
Monat 10- < 11	3.738	7	0,2	3.723	6	0,2
Monat 11- < 12	3.728	6	0,2	3.712	9	0,2
Monat 12- < 13	3.714	2	0,1	3.708	6	0,2
Monat 13- < 14	3.709	4	0,1	3.696	9	0,2
Monat 14- < 15	3.697	3	0,1	3.688	11	0,3
Monat 15- < 16	3.686	2	0,1	3.668	6	0,2
Monat 16- < 17	3.671	10	0,2	3.652	6	0,2
Monat 17- < 18	3.656	8	0,2	3.642	14	0,3
Monat 18- < 19	3.640	5	0,1	3.631	3	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 19- < 20	3.626	6	0,1	3.614	8	0,2
Monat 20- < 21	3.510	6	0,2	3.498	10	0,3
Monat 21- < 22	3.003	2	0,1	2.993	7	0,2
Monat 22- < 23	2.543	2	0,1	2.538	5	0,2
Monat 23- < 24	2.202	7	0,2	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	4	0,2	1.870	5	0,3
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	1	0,1
Monat 26- < 27	1.165	1	0,1	1.178	4	0,3
Monat 27- < 28	887	2	0,2	887	3	0,3
Monat 28- < 29	621	1	0,2	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat ≥ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

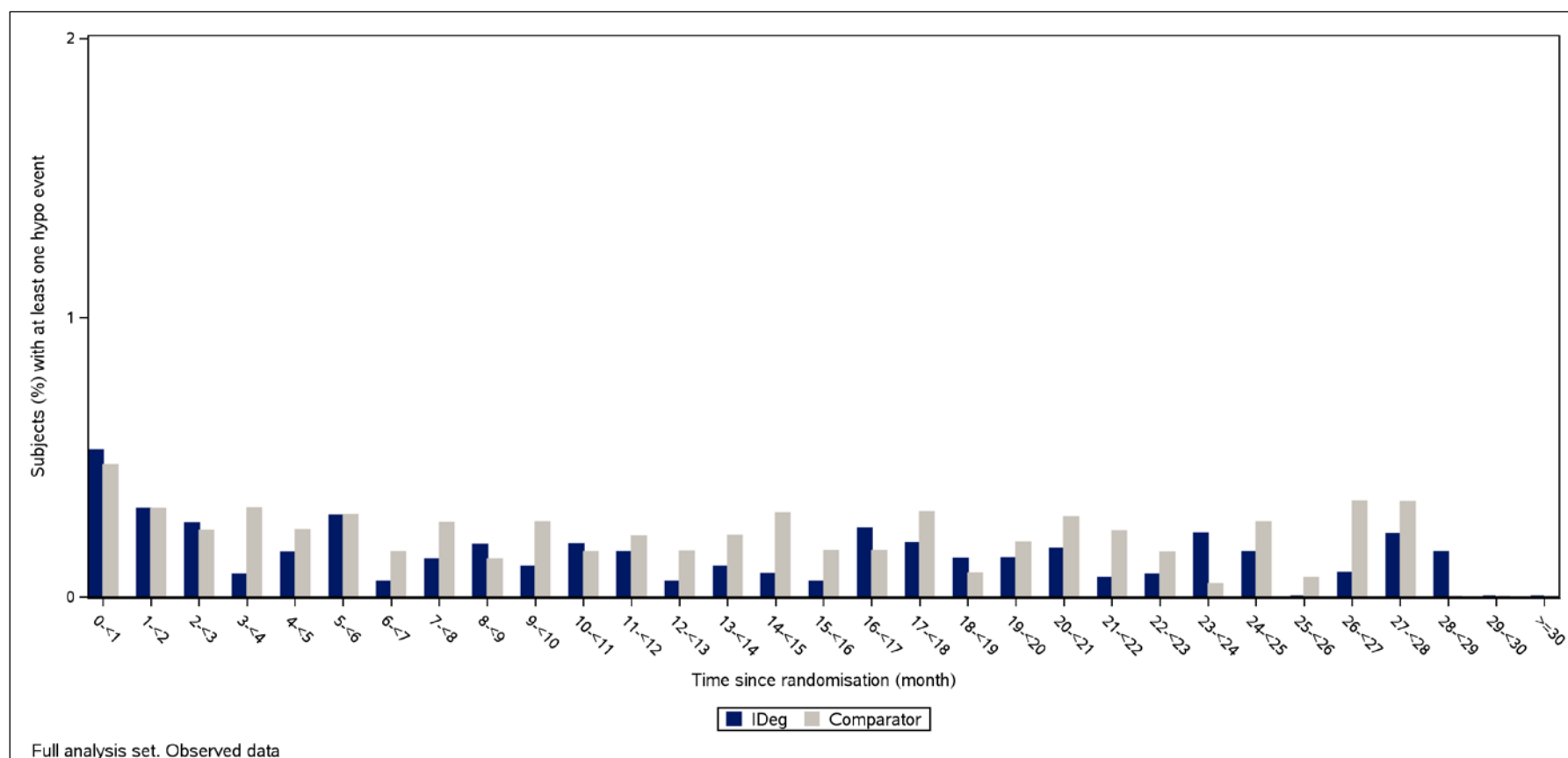


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

4.3.1.3.1.5.1.3 Sensitivitätsanalyse: Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	125 (3,3)	3.819	168 (4,4)	0,74 [0,59;0,93]	0,74 [0,58;0,93]	-0,01 [-0,02;-0,00]	0,0122 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

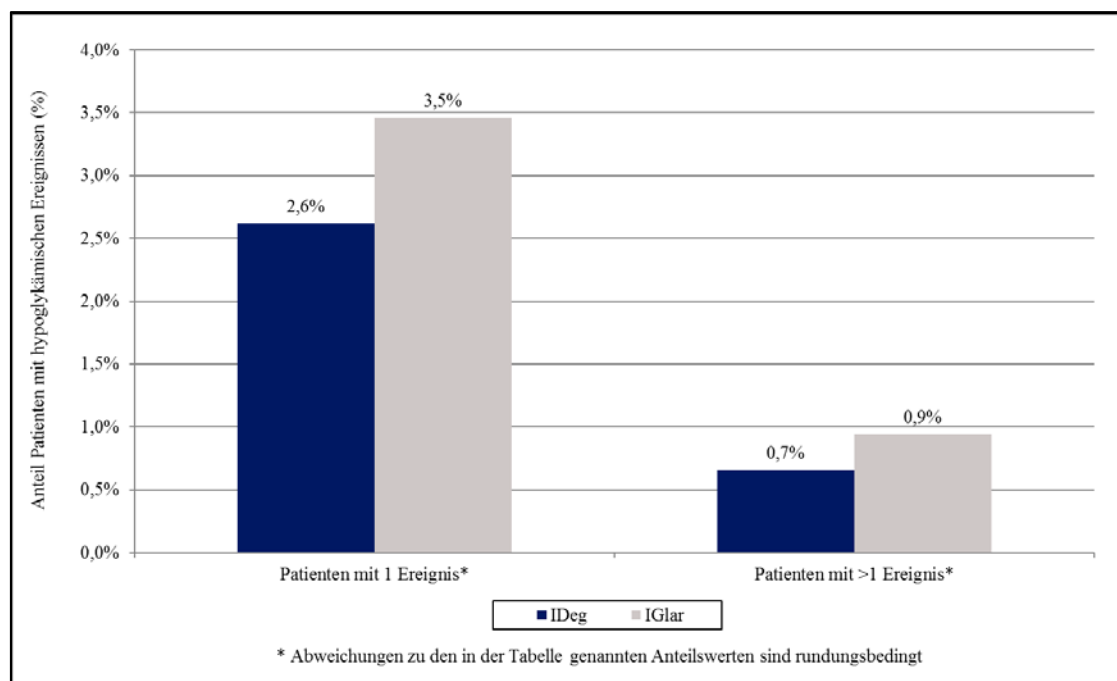


Abbildung 26: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGLar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	170	7.567,51	3.819	236	7.557,69	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-57: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber	IDeg			IGlar		
	Monat	N	E	%	N	E
Monat 0- < 1	3.818	22	0,5	3.819	25	0,5
Monat 1- < 2	3.810	14	0,3	3.812	14	0,3
Monat 2- < 3	3.802	13	0,3	3.806	11	0,2
Monat 3- < 4	3.793	4	0,1	3.796	13	0,3
Monat 4- < 5	3.786	7	0,2	3.781	9	0,2
Monat 5- < 6	3.780	13	0,3	3.770	11	0,3
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	6	0,2
Monat 7- < 8	3.763	5	0,1	3.760	10	0,3
Monat 8- < 9	3.756	7	0,2	3.752	5	0,1
Monat 9- < 10	3.746	5	0,1	3.740	15	0,3
Monat 10- < 11	3.738	7	0,2	3.723	7	0,2
Monat 11- < 12	3.728	6	0,2	3.712	9	0,2
Monat 12- < 13	3.714	2	0,1	3.708	6	0,2
Monat 13- < 14	3.709	4	0,1	3.696	9	0,2
Monat 14- < 15	3.697	3	0,1	3.688	11	0,3
Monat 15- < 16	3.686	2	0,1	3.668	6	0,2
Monat 16- < 17	3.671	10	0,2	3.652	6	0,2
Monat 17- < 18	3.656	8	0,2	3.642	15	0,3

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 18- < 19	3.640	5	0,1	3.631	3	0,1
Monat 19- < 20	3.626	6	0,1	3.614	8	0,2
Monat 20- < 21	3.510	6	0,2	3.498	10	0,3
Monat 21- < 22	3.003	2	0,1	2.993	7	0,2
Monat 22- < 23	2.543	2	0,1	2.538	5	0,2
Monat 23- < 24	2.202	7	0,2	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	4	0,2	1.870	6	0,3
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	1	0,1
Monat 26- < 27	1.165	1	0,1	1.178	4	0,3
Monat 27- < 28	887	2	0,2	887	3	0,3
Monat 28- < 29	621	1	0,2	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat ≥ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

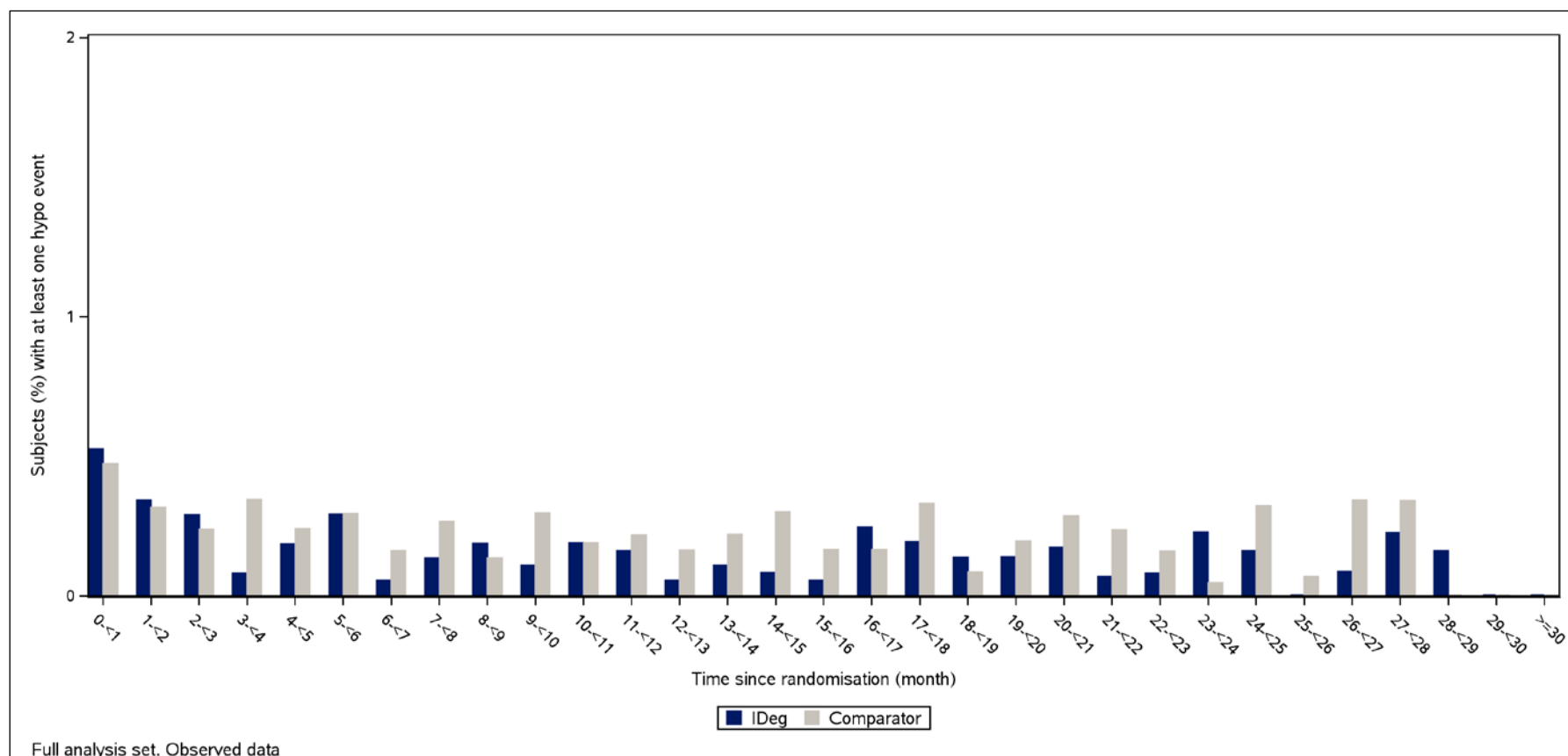


Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

4.3.1.3.1.5.1.4 Ergebnisbeschreibung schwere Hypoglykämien tagsüber*Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber*

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ (RR: 0,74 [0,60;0,91]; $p = 0,0052$). Dabei hatten 3,9 % der Patienten unter Insulin degludec und 5,3 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten unter Insulin degludec ebenfalls statistisch signifikant weniger „schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,62 [0,48;0,80]; $p = 0,0002$). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (208 Ereignisse bei 7.567,51 Patientenjahren) im Vergleich zu Insulin glargin (333 Ereignisse bei 7.557,69 Patientenjahren).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) 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 [-0,05;0,07]; $p = 0,7788$) zeigte sich sowohl ein statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) 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.

Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ (RR: 0,74 [0,59;0,95]; $p = 0,0133$). Dabei hatten 3,2 % der Patienten unter Insulin degludec und 4,3 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten unter Insulin degludec ebenfalls statistisch signifikant weniger „schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,72 [0,55;0,94]; $p = 0,0185$). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (167 Ereignisse bei 7.567,51 Patientenjahren) im Vergleich zu Insulin glargin (231 Ereignisse bei 7.557,69 Patientenjahren).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) 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 [-0,05;0,07]; $p = 0,7788$) zeigte sich sowohl ein statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) 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.

Sensitivitätsanalyse Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ (RR: 0,74 [0,59;0,93]; $p = 0,0122$). Dabei hatten 3,3 % der Patienten unter Insulin degludec und 4,4 % 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) 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 [-0,05;0,07]; p = 0,7788) 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) 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.

Für die nicht-adjustierte Analyse bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der zugehörigen Hauptanalyse.

4.3.1.3.1.5.2 Schwere 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 4-58: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien nächtlich“

Studie	Operationalisierung
EX1250-4080	- Wie Schwere Hypoglykämien tagsüber (Abschnitt 4.3.1.3.1.5.1), abgesehen von: - Es wurden alle in der Nacht (00:01-05:59 Uhr, beide Erhebungszeiten inklusive)^a aufgetretenen schweren Hypoglykämien berücksichtigt
a: Zur Bestätigung der Validität dieser Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.2 in Modul 4C	

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere 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
EX1250-4080	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 nächtlich“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.5.2.1 Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	38 (1,0)	3.819	73 (1,9)	0,52 [0,35;0,77]	0,52 [0,35;0,77]	-0,01 [-0,01;-0,00]	0,0011 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

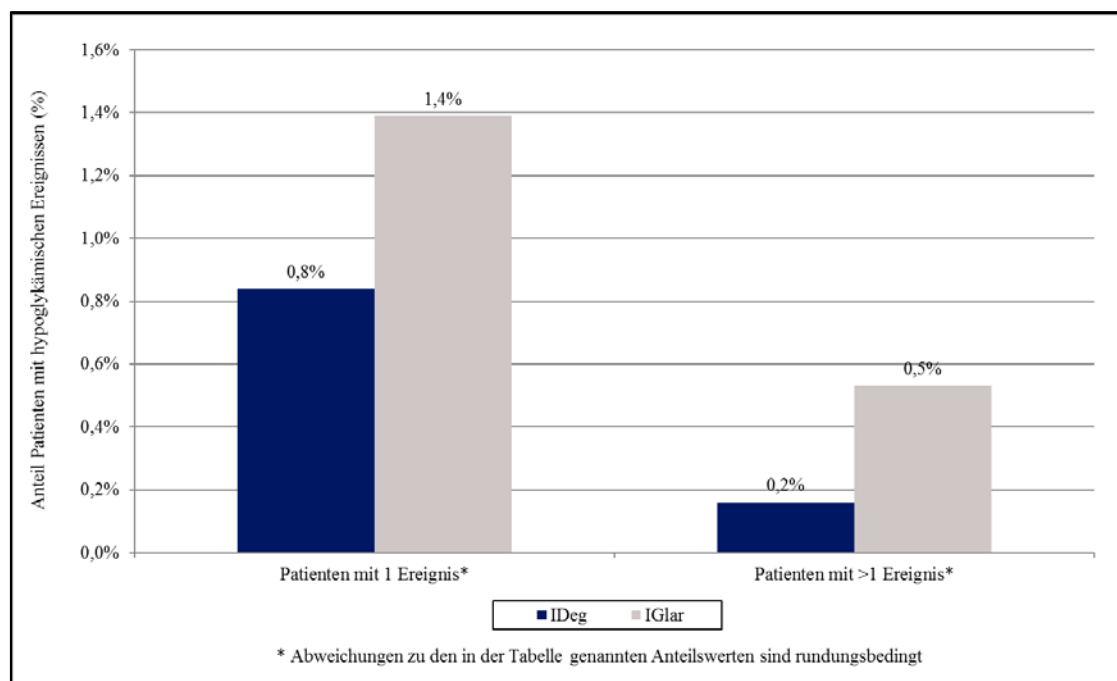


Abbildung 28: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlax	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	49	7.567,51	3.819	106	7.557,69	0,47 [0,31;0,73]	0,0008

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-62: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	6	0,2	3.819	10	0,2
Monat 1- < 2	3.810	2	0,0	3.812	2	0,1
Monat 2- < 3	3.802	3	0,1	3.806	5	0,1
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	7	0,2
Monat 4- < 5	3.786	3	0,1	3.781	6	0,1
Monat 5- < 6	3.780	5	0,1	3.770	1	0,0
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	4	0,1
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	2	0,1
Monat 8- < 9	3.756	3	0,1	3.752	3	0,1
Monat 9- < 10	3.746	1	0,0	3.740	5	0,1
Monat 10- < 11	3.738	2	0,1	3.723	6	0,1
Monat 11- < 12	3.728	2	0,1	3.712	9	0,2
Monat 12- < 13	3.714	1	0,0	3.708	3	0,1
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	4	0,1
Monat 14- < 15	3.697	2	0,1	3.688	2	0,1
Monat 15- < 16	3.686	3	0,1	3.668	5	0,1
Monat 16- < 17	3.671	2	0,1	3.652	5	0,1
Monat 17- < 18	3.656	2	0,1	3.642	2	0,1
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	3	0,1
Monat 19- < 20	3.626	6	0,1	3.614	4	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	1	0,0	3.498	3	0,1
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	3	0,1
Monat 22- < 23	2.543	0	0,0	2.538	2	0,1
Monat 23- < 24	2.202	2	0,1	2.222	3	0,1
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	1	0,1
Monat 25- < 26	1.506	1	0,1	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	5	0,2
Monat 27- < 28	887	0	0,0	887	0	0,0
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

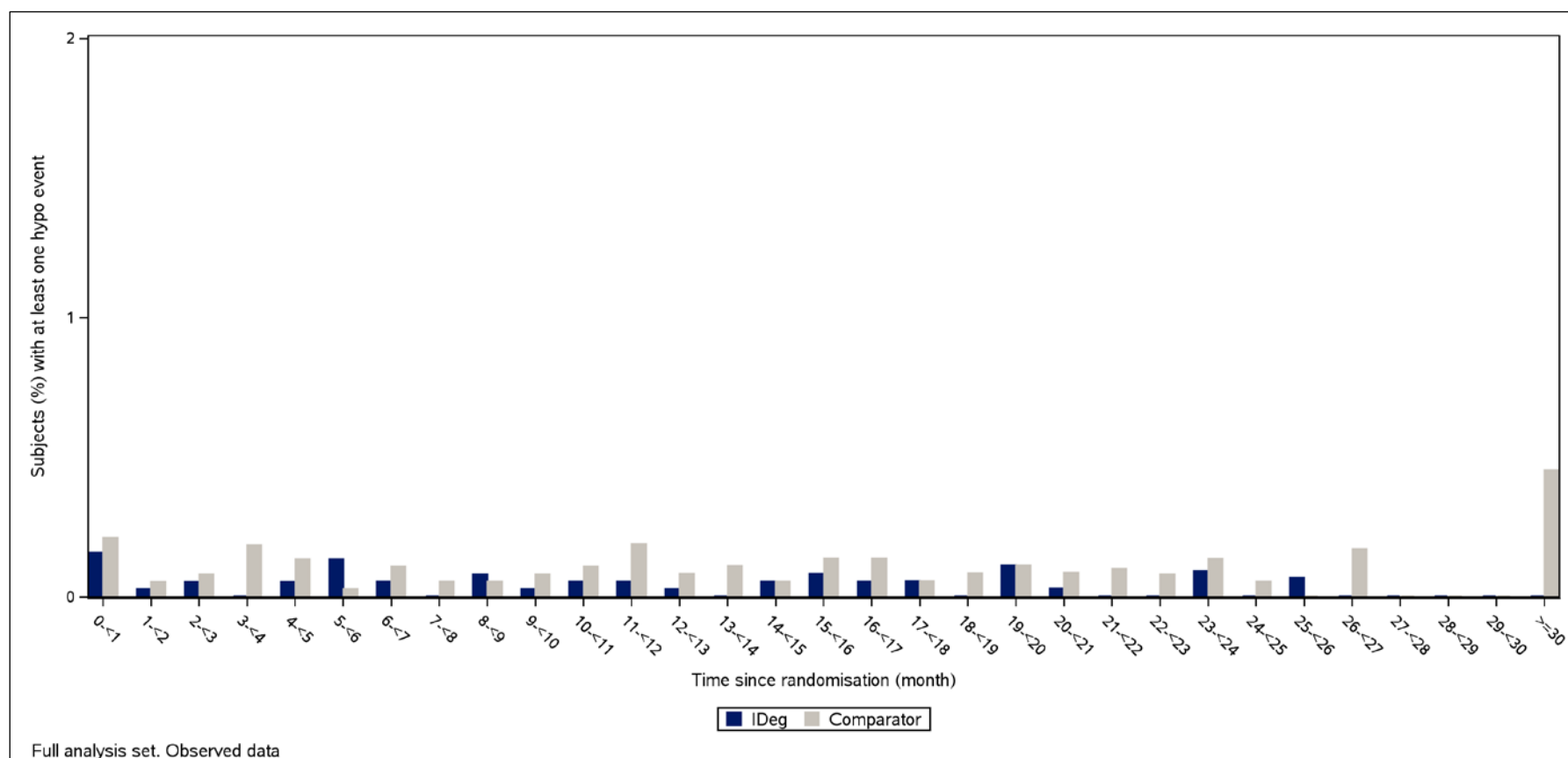


Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

4.3.1.3.1.5.2.2 Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	30 (0,8)	3.819	54 (1,4)	0,56 [0,36;0,87]	0,55 [0,35;0,86]	-0,01 [-0,01;-0,00]	0,0112 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

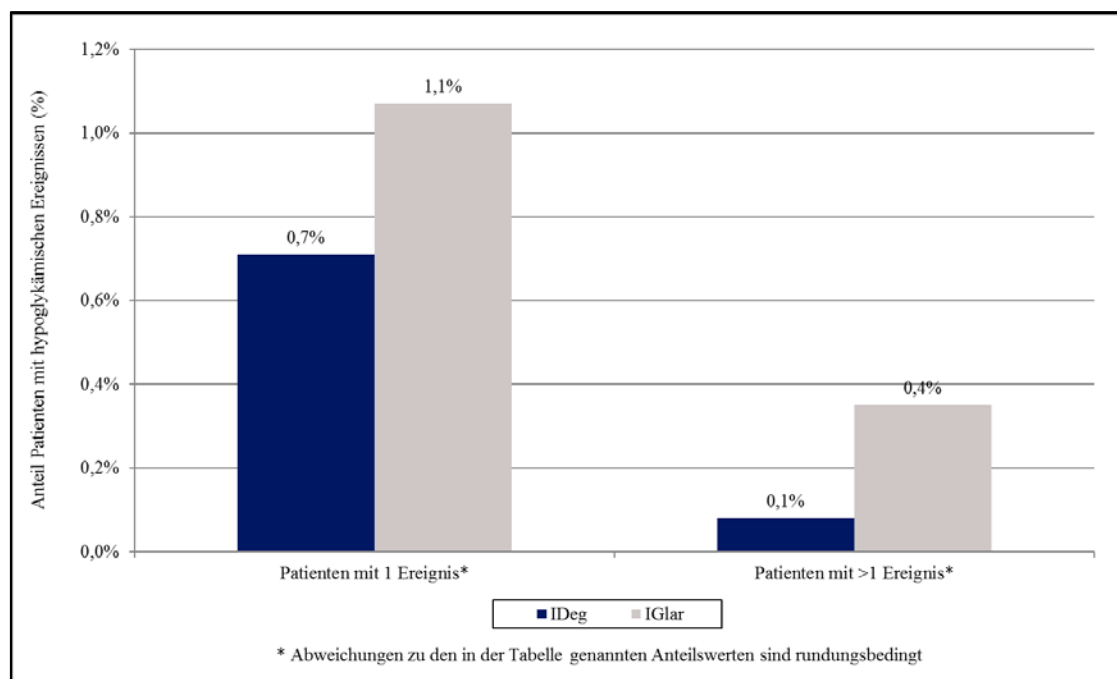


Abbildung 30: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	37	7.567,51	3.819	74	7.557,69	0,51 [0,31;0,84]	0,0076

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-65: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	5	0,1	3.819	9	0,2
Monat 1- < 2	3.810	2	0,0	3.812	1	0,0
Monat 2- < 3	3.802	3	0,1	3.806	2	0,1
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	3	0,1
Monat 4- < 5	3.786	3	0,1	3.781	4	0,1
Monat 5- < 6	3.780	5	0,1	3.770	0	0,0
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	3	0,1
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	1	0,0
Monat 8- < 9	3.756	2	0,1	3.752	3	0,1
Monat 9- < 10	3.746	1	0,0	3.740	3	0,1
Monat 10- < 11	3.738	1	0,0	3.723	2	0,1
Monat 11- < 12	3.728	1	0,0	3.712	7	0,1
Monat 12- < 13	3.714	1	0,0	3.708	2	0,1
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	3	0,1
Monat 14- < 15	3.697	1	0,0	3.688	2	0,1
Monat 15- < 16	3.686	2	0,1	3.668	5	0,1
Monat 16- < 17	3.671	1	0,0	3.652	5	0,1
Monat 17- < 18	3.656	2	0,1	3.642	2	0,1
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	1	0,0

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 19- < 20	3.626	4	0,1	3.614	2	0,1
Monat 20- < 21	3.510	0	0,0	3.498	3	0,1
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	2	0,1
Monat 22- < 23	2.543	0	0,0	2.538	1	0,0
Monat 23- < 24	2.202	1	0,0	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	1	0,1
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	5	0,2
Monat 27- < 28	887	0	0,0	887	0	0,0
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat ≥ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

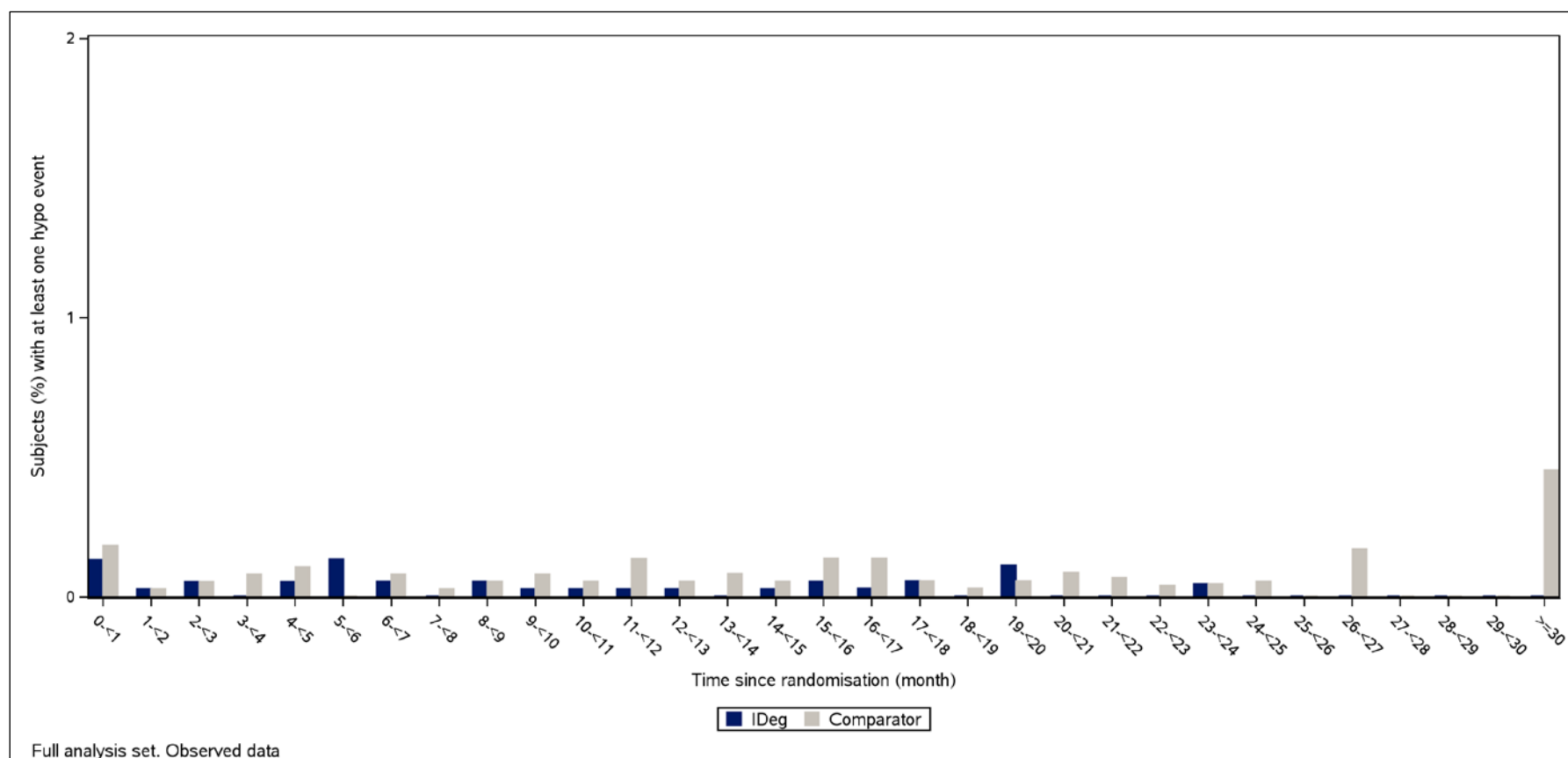


Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

4.3.1.3.1.5.2.3 Sensitivitätsanalyse: Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	30 (0,8)	3.819	57 (1,5)	0,53 [0,34;0,82]	0,52 [0,34;0,82]	-0,01 [-0,01;-0,00]	0,0048 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

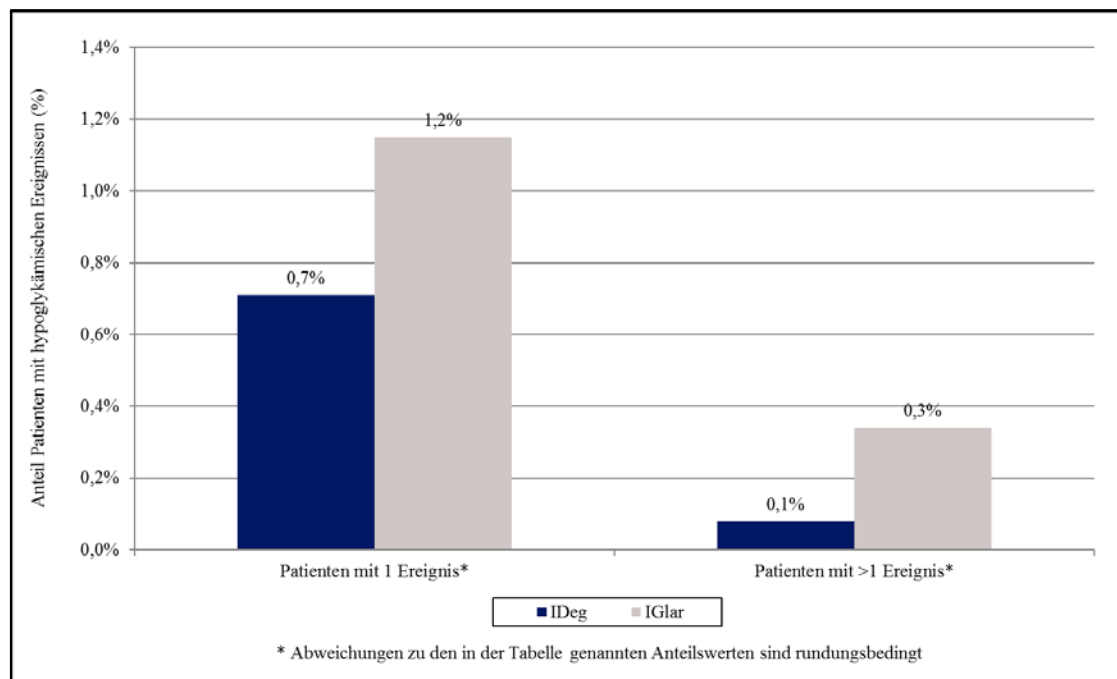


Abbildung 32: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlär	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	37	7.567,51	3.819	78	7.557,69	Not est.	Not est.

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-68: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	5	0,1	3.819	9	0,2
Monat 1- < 2	3.810	2	0,0	3.812	1	0,0
Monat 2- < 3	3.802	3	0,1	3.806	4	0,1
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	3	0,1
Monat 4- < 5	3.786	3	0,1	3.781	4	0,1
Monat 5- < 6	3.780	5	0,1	3.770	0	0,0
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	3	0,1
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	2	0,1
Monat 8- < 9	3.756	2	0,1	3.752	3	0,1
Monat 9- < 10	3.746	1	0,0	3.740	3	0,1
Monat 10- < 11	3.738	1	0,0	3.723	2	0,1
Monat 11- < 12	3.728	1	0,0	3.712	7	0,1
Monat 12- < 13	3.714	1	0,0	3.708	2	0,1
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	3	0,1
Monat 14- < 15	3.697	1	0,0	3.688	2	0,1
Monat 15- < 16	3.686	2	0,1	3.668	5	0,1
Monat 16- < 17	3.671	1	0,0	3.652	5	0,1
Monat 17- < 18	3.656	2	0,1	3.642	2	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	1	0,0
Monat 19- < 20	3.626	4	0,1	3.614	2	0,1
Monat 20- < 21	3.510	0	0,0	3.498	3	0,1
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	2	0,1
Monat 22- < 23	2.543	0	0,0	2.538	2	0,1
Monat 23- < 24	2.202	1	0,0	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	1	0,1
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	5	0,2
Monat 27- < 28	887	0	0,0	887	0	0,0
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

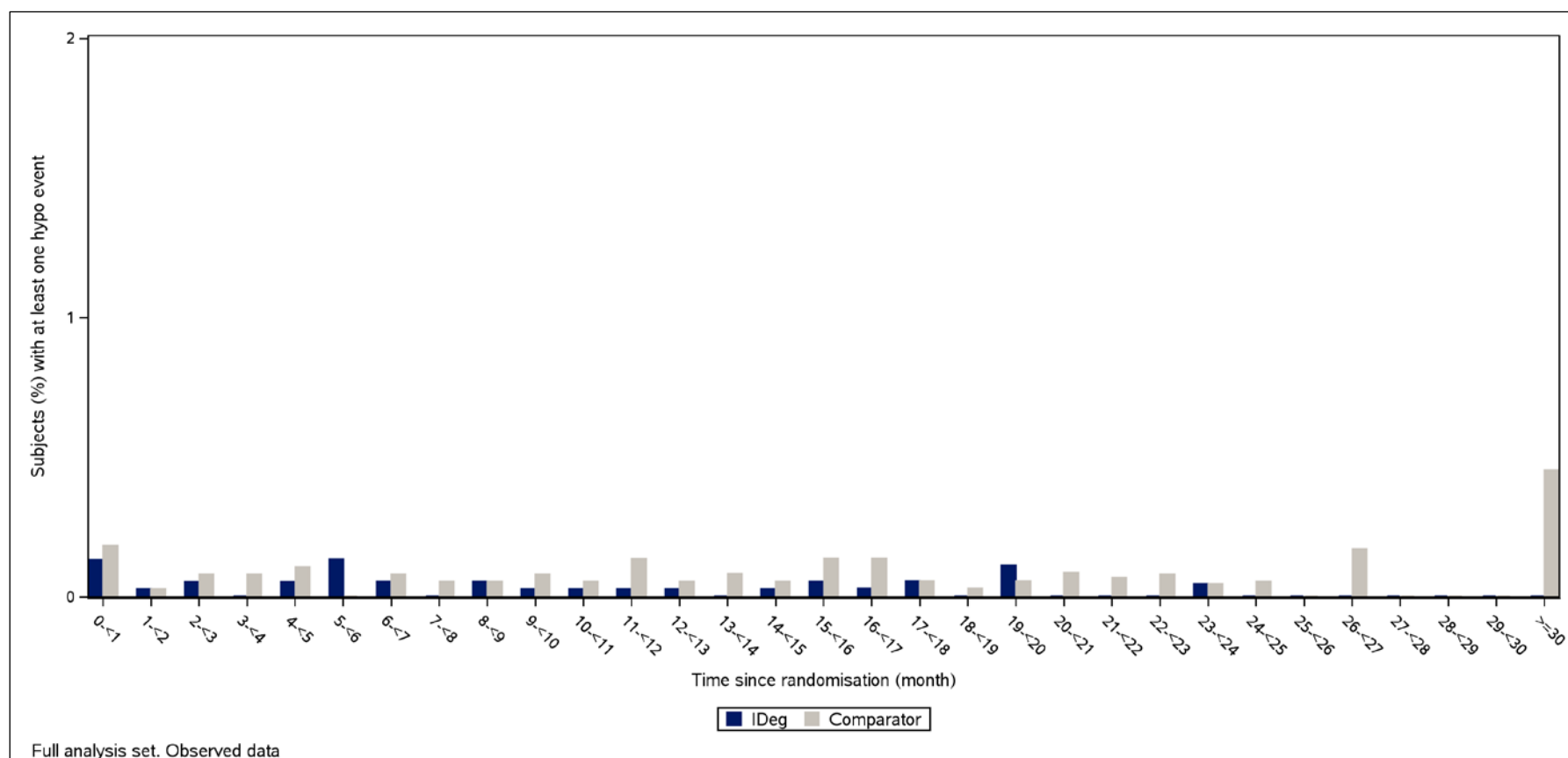


Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

4.3.1.3.1.5.2.4 Ergebnisbeschreibung schwere Hypoglykämien nächtlich*Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich*

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ (RR: 0,52 [0,35;0,77]; $p = 0,0011$). Dabei hatten 1,0 % der Patienten unter Insulin degludec und 1,9 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten unter Insulin degludec ebenfalls statistisch signifikant weniger „schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,47 [0,31;0,73]; $p = 0,0008$). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (49 Ereignisse bei 7.567,51 Patientenjahren) im Vergleich zu Insulin glargin (106 Ereignisse bei 7.557,69 Patientenjahren).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) 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 [-0,05;0,07]; $p = 0,7788$) zeigte sich sowohl ein statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) 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.

Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ (RR: 0,56 [0,36;0,87]; $p = 0,0112$). Dabei hatten 0,8 % der Patienten unter Insulin degludec und 1,4 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten unter Insulin degludec ebenfalls statistisch signifikant weniger „schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,51 [0,31;0,84]; $p = 0,0076$). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (37 Ereignisse bei 7.567,51 Patientenjahren) im Vergleich zu Insulin glargin (74 Ereignisse bei 7.557,69 Patientenjahren).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) 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 [-0,05;0,07]; $p = 0,7788$) zeigte sich sowohl ein statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) 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.

Sensitivitätsanalyse Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ (RR: 0,53 [0,34;0,82]; $p = 0,0048$). Dabei hatten 0,8 % der Patienten unter Insulin degludec und 1,5 % 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) 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 [-0,05;0,07]; $p = 0,7788$) 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) 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.

Für die nicht-adjustierte Analyse bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der zugehörigen Hauptanalyse.

4.3.1.3.1.5.3 Schwere 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 4-69: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien gesamt“

Studie	Operationalisierung
EX1250-4080	- Wie Schwere Hypoglykämien tagsüber (Abschnitt 4.3.1.3.1.5.1), abgesehen von: - Es wurden alle schwere Hypoglykämien, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens, berücksichtigt.

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere 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
EX1250-4080	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 gesamt“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.5.3.1 Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	187 (4,9)	3.819	252 (6,6)	0,74 [0,62;0,89]	0,73 [0,60;0,89]	-0,02 [-0,03;-0,01]	0,0016 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

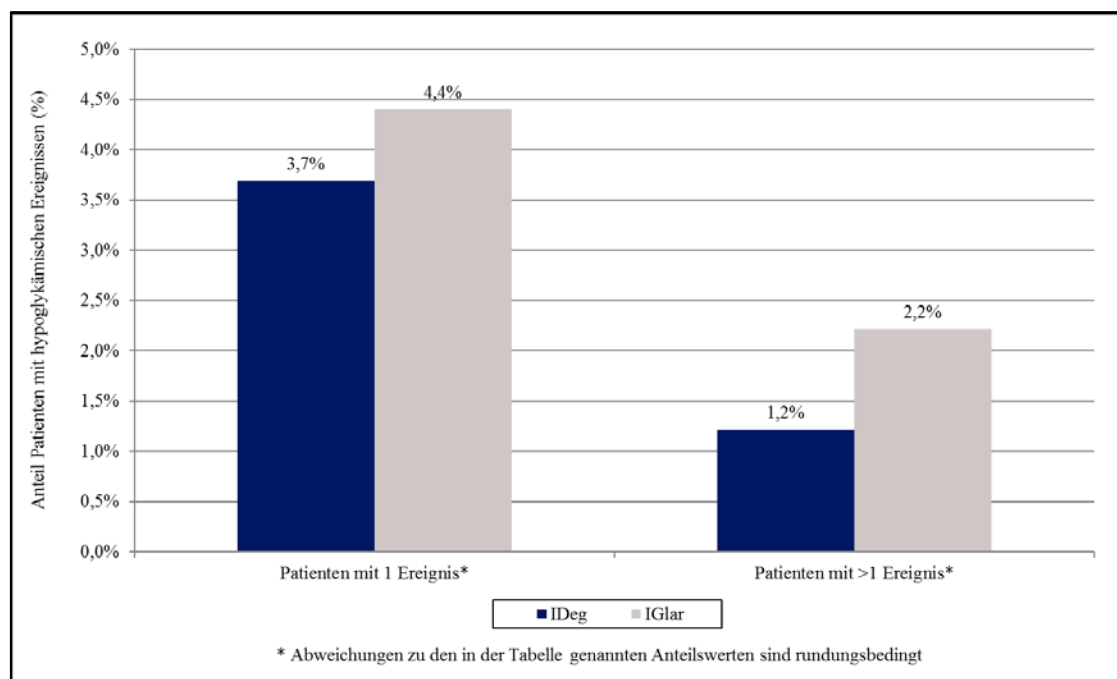


Abbildung 34: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlax	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	280	7.567,51	3.819	472	7.557,69	0,60 [0,48;0,76]	< 0,0001
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-73: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	38	0,9	3.819	52	0,8
Monat 1- < 2	3.810	18	0,4	3.812	28	0,6
Monat 2- < 3	3.802	20	0,4	3.806	24	0,5
Monat 3- < 4	3.793	7	0,1	3.796	25	0,6
Monat 4- < 5	3.786	15	0,3	3.781	24	0,4
Monat 5- < 6	3.780	21	0,5	3.770	15	0,3
Monat 6- < 7	3.774	4	0,1	3.762	12	0,3
Monat 7- < 8	3.763	5	0,1	3.760	14	0,4
Monat 8- < 9	3.756	13	0,3	3.752	11	0,3
Monat 9- < 10	3.746	11	0,2	3.740	28	0,5
Monat 10- < 11	3.738	12	0,3	3.723	22	0,5
Monat 11- < 12	3.728	13	0,3	3.712	23	0,5
Monat 12- < 13	3.714	3	0,1	3.708	12	0,3
Monat 13- < 14	3.709	7	0,2	3.696	24	0,5
Monat 14- < 15	3.697	8	0,2	3.688	14	0,4
Monat 15- < 16	3.686	7	0,2	3.668	13	0,4
Monat 16- < 17	3.671	13	0,3	3.652	19	0,4
Monat 17- < 18	3.656	11	0,2	3.642	25	0,5
Monat 18- < 19	3.640	5	0,1	3.631	12	0,2
Monat 19- < 20	3.626	13	0,3	3.614	14	0,4

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

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	9	0,2	3.498	16	0,4
Monat 21- < 22	3.003	3	0,1	2.993	11	0,4
Monat 22- < 23	2.543	4	0,2	2.538	8	0,3
Monat 23- < 24	2.202	9	0,3	2.222	4	0,2
Monat 24- < 25	1.865	5	0,2	1.870	8	0,4
Monat 25- < 26	1.506	1	0,1	1.497	1	0,1
Monat 26- < 27	1.165	1	0,1	1.178	9	0,5
Monat 27- < 28	887	2	0,2	887	3	0,3
Monat 28- < 29	621	2	0,3	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (=alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

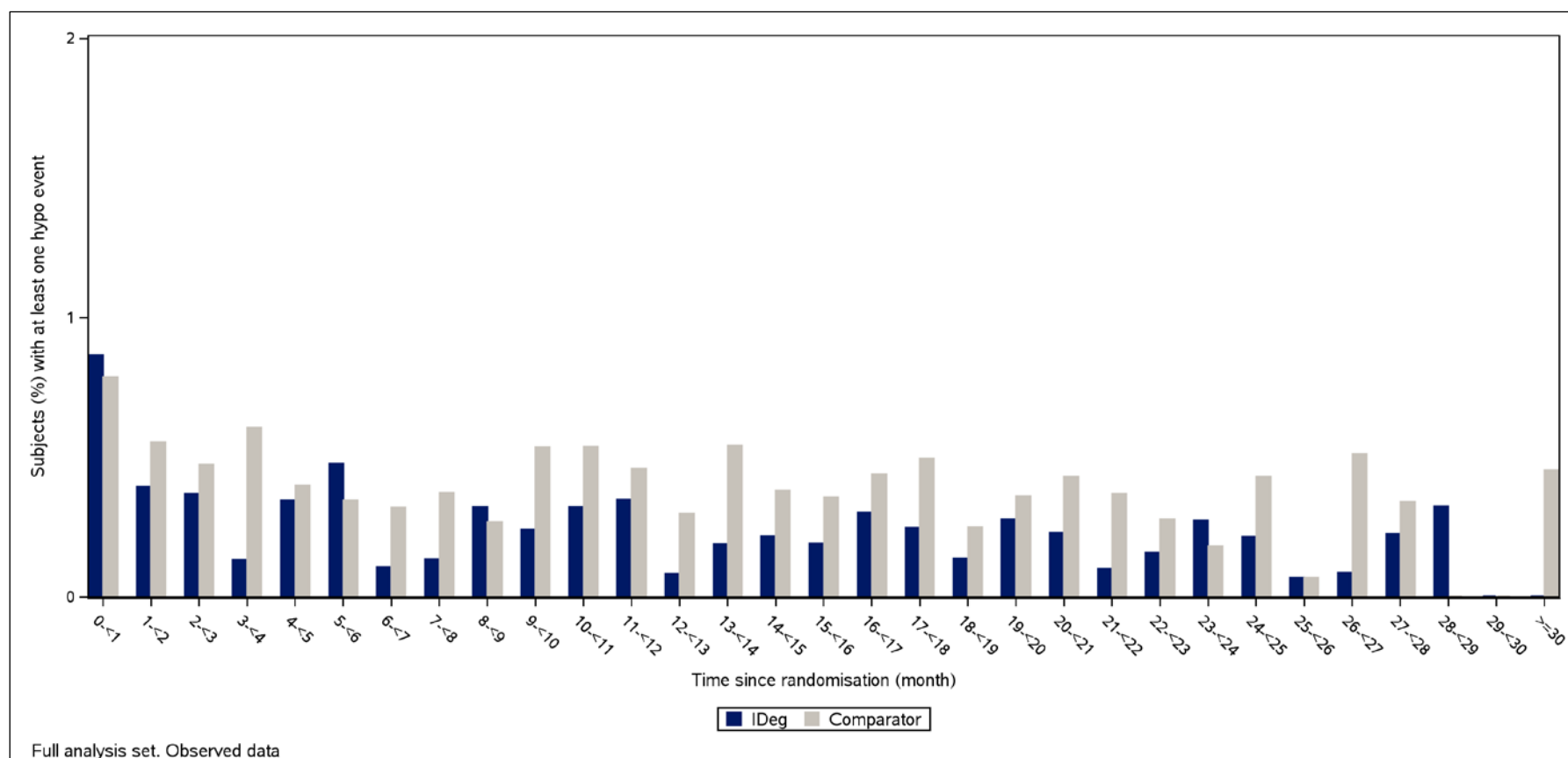


Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

4.3.1.3.1.5.3.2 Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	157 (4,1)	3.819	210 (5,5)	0,75 [0,61;0,92]	0,74 [0,60;0,91]	-0,01 [-0,02;-0,00]	0,0053 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

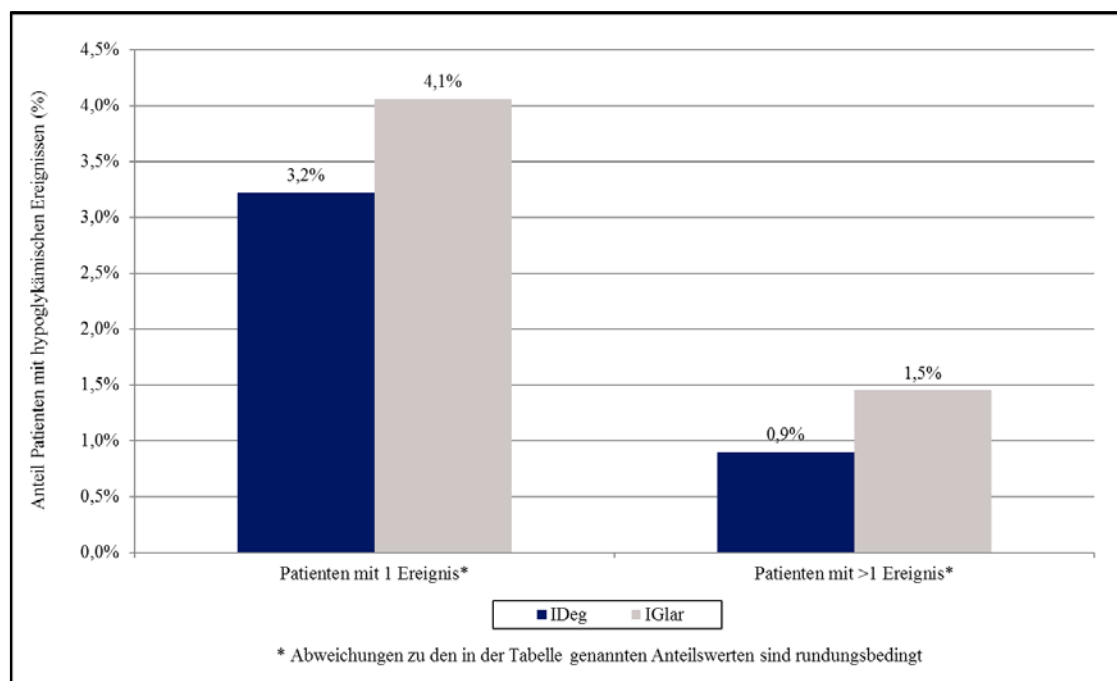


Abbildung 36: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlax	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	226	7.567,51	3.819	328	7.557,69	0,70 [0,55;0,89]	0,0042

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-76: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	29	0,7	3.819	35	0,6
Monat 1- < 2	3.810	16	0,3	3.812	20	0,4
Monat 2- < 3	3.802	15	0,3	3.806	14	0,3
Monat 3- < 4	3.793	4	0,1	3.796	16	0,4
Monat 4- < 5	3.786	12	0,3	3.781	14	0,4
Monat 5- < 6	3.780	19	0,4	3.770	12	0,3
Monat 6- < 7	3.774	4	0,1	3.762	10	0,3
Monat 7- < 8	3.763	5	0,1	3.760	11	0,3
Monat 8- < 9	3.756	10	0,2	3.752	8	0,2
Monat 9- < 10	3.746	10	0,2	3.740	19	0,4
Monat 10- < 11	3.738	10	0,3	3.723	11	0,3
Monat 11- < 12	3.728	9	0,2	3.712	16	0,4
Monat 12- < 13	3.714	3	0,1	3.708	8	0,2
Monat 13- < 14	3.709	5	0,1	3.696	15	0,3
Monat 14- < 15	3.697	5	0,1	3.688	13	0,4
Monat 15- < 16	3.686	5	0,1	3.668	11	0,3
Monat 16- < 17	3.671	11	0,2	3.652	12	0,3
Monat 17- < 18	3.656	10	0,2	3.642	17	0,4
Monat 18- < 19	3.640	5	0,1	3.631	4	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 19- < 20	3.626	10	0,2	3.614	10	0,2
Monat 20- < 21	3.510	6	0,2	3.498	13	0,4
Monat 21- < 22	3.003	2	0,1	2.993	10	0,3
Monat 22- < 23	2.543	3	0,1	2.538	6	0,2
Monat 23- < 24	2.202	8	0,2	2.222	2	0,1
Monat 24- < 25	1.865	5	0,2	1.870	7	0,4
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	1	0,1
Monat 26- < 27	1.165	1	0,1	1.178	9	0,5
Monat 27- < 28	887	2	0,2	887	3	0,3
Monat 28- < 29	621	2	0,3	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat ≥ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

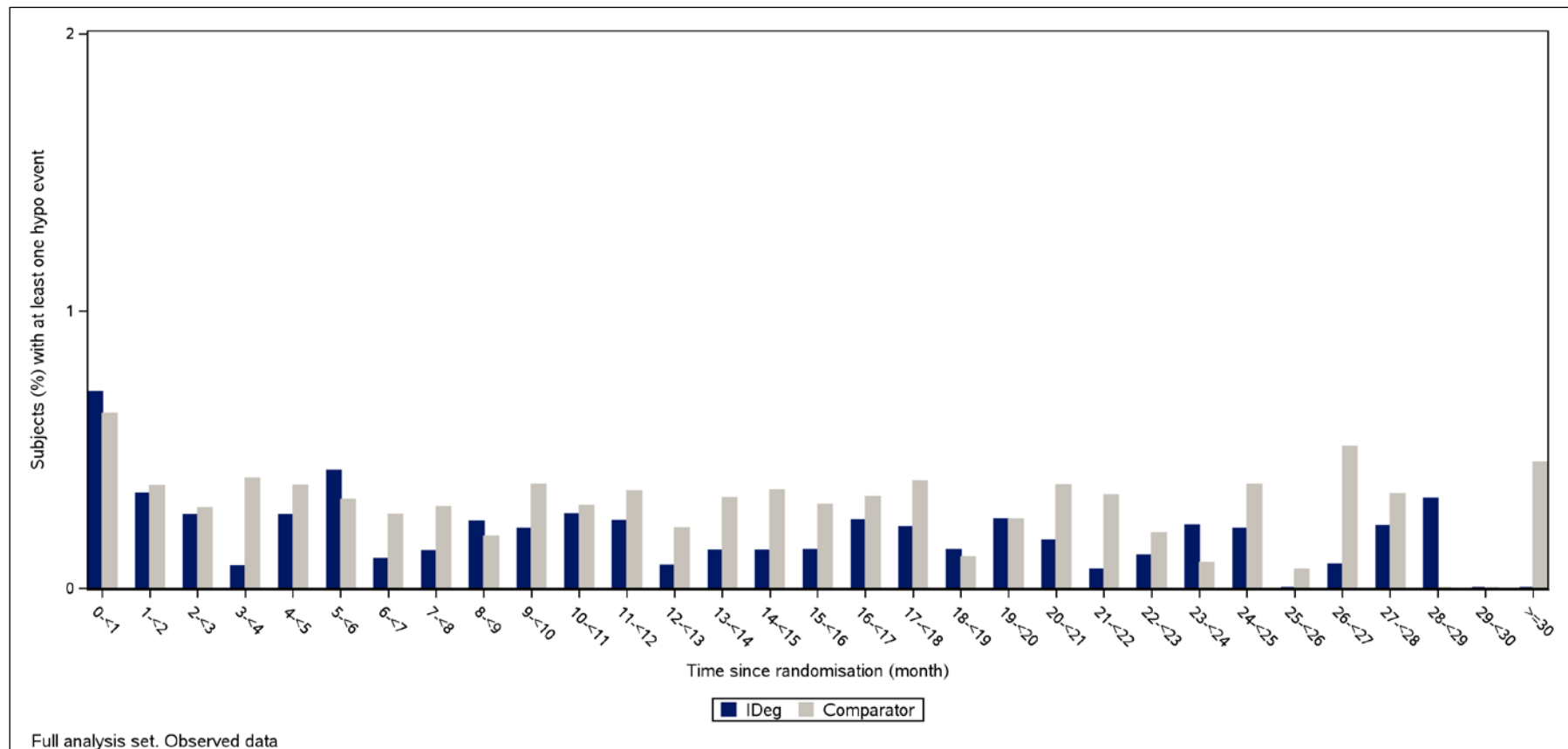


Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

4.3.1.3.1.5.3.3 Sensitivitätsanalyse: Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	159 (4,2)	3.819	216 (5,7)	0,74 [0,60;0,90]	0,72 [0,59;0,89]	-0,01 [-0,02;-0,01]	0,0030 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

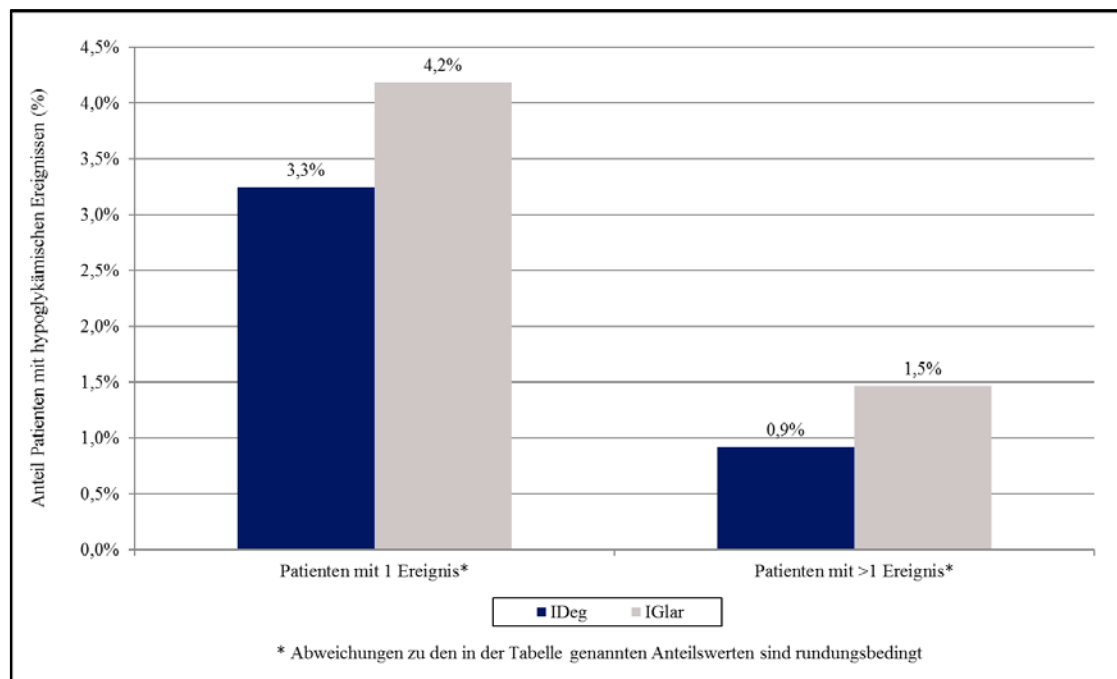


Abbildung 38: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	229	7.567,51	3.819	338	7.557,69	0,69 [0,54;0,88]	0,0024

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-79: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	29	0,7	3.819	35	0,6
Monat 1- < 2	3.810	17	0,4	3.812	20	0,4
Monat 2- < 3	3.802	16	0,3	3.806	16	0,3
Monat 3- < 4	3.793	4	0,1	3.796	17	0,4
Monat 4- < 5	3.786	13	0,3	3.781	14	0,4
Monat 5- < 6	3.780	19	0,4	3.770	12	0,3
Monat 6- < 7	3.774	4	0,1	3.762	10	0,3
Monat 7- < 8	3.763	5	0,1	3.760	12	0,3
Monat 8- < 9	3.756	10	0,2	3.752	8	0,2
Monat 9- < 10	3.746	10	0,2	3.740	20	0,4
Monat 10- < 11	3.738	10	0,3	3.723	12	0,3
Monat 11- < 12	3.728	9	0,2	3.712	16	0,4
Monat 12- < 13	3.714	3	0,1	3.708	8	0,2
Monat 13- < 14	3.709	5	0,1	3.696	16	0,4
Monat 14- < 15	3.697	5	0,1	3.688	13	0,4
Monat 15- < 16	3.686	5	0,1	3.668	11	0,3
Monat 16- < 17	3.671	11	0,2	3.652	12	0,3
Monat 17- < 18	3.656	10	0,2	3.642	18	0,4

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 18- < 19	3.640	5	0,1	3.631	4	0,1
Monat 19- < 20	3.626	10	0,2	3.614	10	0,2
Monat 20- < 21	3.510	6	0,2	3.498	13	0,4
Monat 21- < 22	3.003	2	0,1	2.993	10	0,3
Monat 22- < 23	2.543	3	0,1	2.538	7	0,2
Monat 23- < 24	2.202	8	0,2	2.222	2	0,1
Monat 24- < 25	1.865	5	0,2	1.870	8	0,4
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	1	0,1
Monat 26- < 27	1.165	1	0,1	1.178	9	0,5
Monat 27- < 28	887	2	0,2	887	3	0,3
Monat 28- < 29	621	2	0,3	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

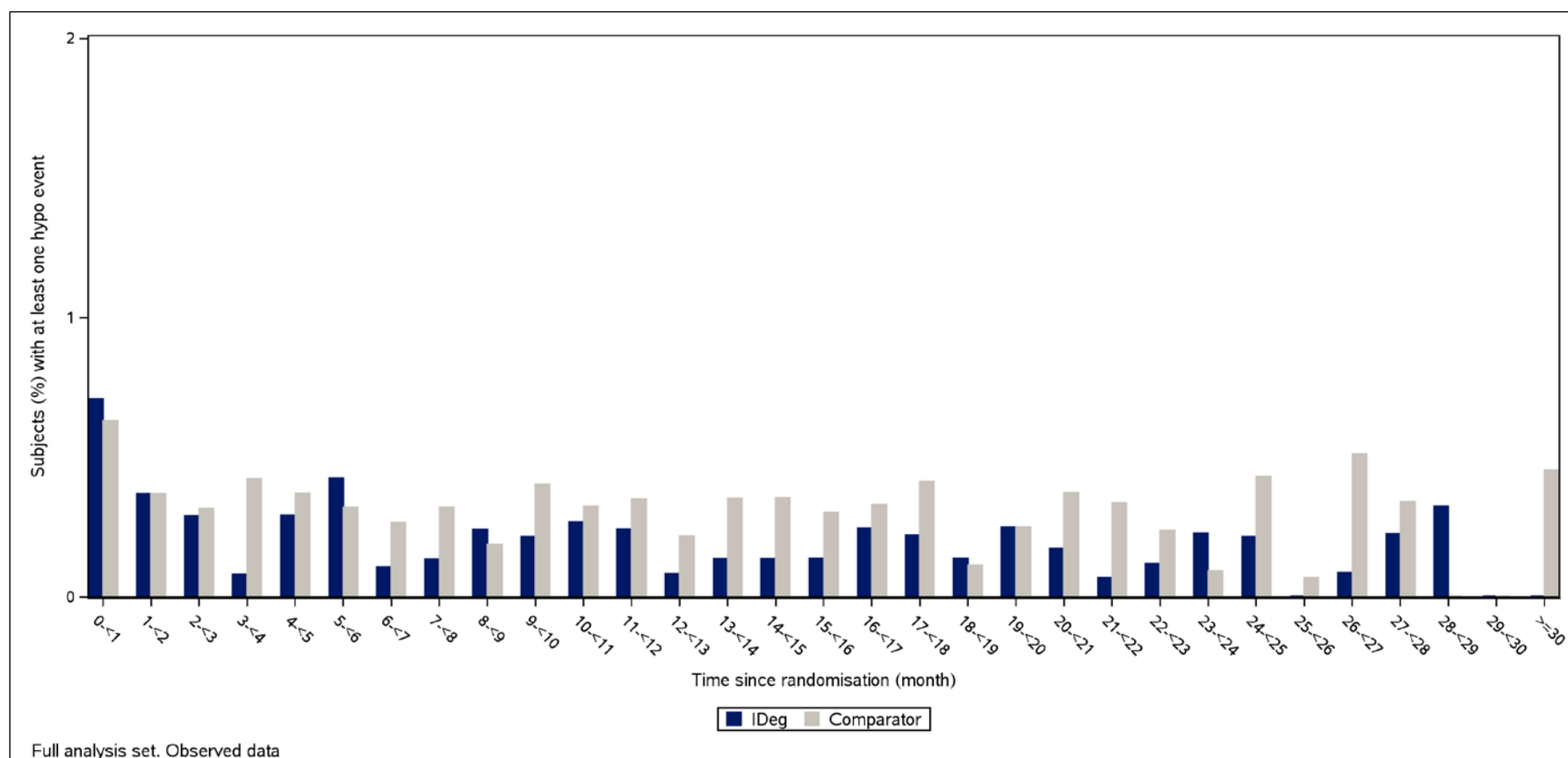


Abbildung 39: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

4.3.1.3.1.5.3.4 Ergebnisbeschreibung schwere Hypoglykämien gesamt*Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt*

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ (RR: 0,74 [0,62;0,89]; $p = 0,0016$). Dabei hatten 4,9 % der Patienten unter Insulin degludec und 6,6 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten unter Insulin degludec ebenfalls statistisch signifikant weniger „schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,60 [0,48;0,76]; $p < 0,0001$). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (280 Ereignisse bei 7.567,51 Patientenjahren) im Vergleich zu Insulin glargin (472 Ereignisse bei 7.557,69 Patientenjahren).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) 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 [-0,05;0,07]; $p = 0,7788$) zeigte sich sowohl ein statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) 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.

Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ (RR: 0,75 [0,61;0,92]; $p = 0,0053$). Dabei hatten 4,1 % der Patienten unter Insulin degludec und 5,5 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten unter Insulin degludec ebenfalls statistisch signifikant weniger „schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; $p = 0,0042$). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (226 Ereignisse bei 7.567,51 Patientenjahren) im Vergleich zu Insulin glargin (328 Ereignisse bei 7.557,69 Patientenjahren).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) 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 [-0,05;0,07]; $p = 0,7788$) zeigte sich sowohl ein statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) 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.

Sensitivitätsanalyse Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt

In der nicht-adjustierten Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ (RR: 0,74 [0,60;0,90]; $p = 0,0030$). Dabei hatten 4,2 % der Patienten unter Insulin degludec und 5,7 % der Patienten unter Insulin glargin mindestens ein Ereignis.

Bei Betrachtung der Anzahl der Ereignisse (adjustierte Auswertung) traten unter Insulin degludec ebenfalls statistisch signifikant weniger „schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ auf als unter Insulin glargin (Rate Ratio: 0,69 [0,54;0,88]; $p = 0,0024$). Dieser Unterschied ergab sich durch die unter Insulin degludec geringere Ereignisrate (229 Ereignisse bei 7.567,51 Patientenjahren) im Vergleich zu Insulin glargin (338 Ereignisse bei 7.557,69 Patientenjahren).

Bei der gemeinsamen Betrachtung des Endpunkts „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) 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 [-0,05;0,07]; $p = 0,7788$) zeigte sich sowohl ein statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch ein statistisch signifikant geringeres Ereignisratenverhältnis für „schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) 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.

In der Gesamtsicht bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der zugehörigen Hauptanalyse.

4.3.1.3.1.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
EX1250-4080	- Definition: Jedes Ereignis, auf das einer der folgenden Punkte zutraf, wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis definiert: - o Tod - o lebensbedrohliche Situation - o Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung - o bleibende oder schwerwiegende Behinderung/Invalidität - o kongenitale Anomalie/Geburtsfehler - o bedeutsames medizinisches Ereignis, das weder den Tod oder eine Hospitalisierung zur Folge hatte noch lebensbedrohlich war, aber (nach angemessener Einschätzung des behandelnden Arztes) den Patienten gefährden konnte und eine Behandlung erforderlich machte, um eines der oben erwähnten Ereignisse zu verhindern. - Die vermutete Übertragung eines Krankheitserregers mit der Studienmedikation musste immer als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gezählt werden. - Hypoglykämien und kardiovaskuläre Ereignisse sind in diesem Endpunkt ebenfalls enthalten. Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen: - Definition: Jedes ungünstige bzw. unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich z.B. eines unregelmäßigen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit, die zeitgleich mit der Anwendung eines Arzneimittels auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und dem Auftreten des Symptoms angenommen wurde. Folgende Ereignisse wurden <u>nicht</u> als unerwünschtes Ereignis dokumentiert: - o Bereits vor der Studie geplante Maßnahme, es sei denn, die Erkrankung, für die diese Maßnahme vorgesehen war, hat sich ab der ersten studienbezogenen Maßnahme, sobald der Patient die schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet hat, verschlechtert. - o Bereits vor Studienbeginn vorhandene Erkrankungen, die im Laufe des Screenings festgestellt wurden. Sie wurden als Anamnese/Begleiterkrankungen des Patienten dokumentiert. - 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. - Es wurden nur folgende Ereignisse systematisch erfasst: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Unerwünschte Ereignisse, die zu einer dauerhaften Beendigung der Studienmedikation führten; Medikationsfehler, die ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zur Folge hatten; Unerwünschte Ereignisse aufgrund technischer Reklamationen*; Schwere Hypoglykämien gemäß ADA-Definition - Kodierung: Alle unerwünschten Ereignisse wurden – ursprünglich in der Studie - nach der jeweils aktuell gültigen Version des MedDRA kodiert. Schwerwiegende und Nichtschwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden durch das Data Management von

Studie	Operationalisierung
	Novo Nordisk kodiert. • <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-H)
	* jeglicher kommunizierter produktbezogener (Wirkstoff oder Gerät) Defekt (z.B. Verfärbung/Kontamination des Wirkstoffs, beschädigte Verpackungen)

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

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

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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
EX1250-4080	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
3.818	1.473 (38,6)	3.819	1.517 (39,7)	0,97 [0,92;1,03]	0,95 [0,87;1,04]	-0,01 [-0,03;0,01]	0,3134 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). #: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Sensitivitätsanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
3.818	1.451 (38,0)	3.819	1.489 (39,0)	0,97 [0,92;1,03]	0,96 [0,87;1,05]	-0,01 [-0,03;0,01]	0,3843 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). #: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

EX1250-4080

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (RR: 0,97 [0,92;1,03]; $p = 0,3134$).

Sensitivitätsanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 0,97 [0,92;1,03]; $p = 0,3843$). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

4.3.1.3.1.7 Therapieabbruch 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 4-84: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
EX1250-4080	- Dauerhafte Beendigung der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses - Zur sonstigen Definition, Dokumentation und Kodierung der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen siehe Tabelle 4-80.

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 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch 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
EX1250-4080	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
3.818	200 (5,2)	3.819	222 (5,8)	0,90 [0,75;1,09]	0,90 [0,74;1,09]	-0,01 [-0,02;0,00]	0,2929 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). #: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

Sensitivitätsanalyse: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)

Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar			
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
3.818	193 (5,1)	3.819	219 (5,7)	0,88 [0,73;1,06]	0,88 [0,72;1,07]	-0,01 [-0,02;0,00]	0,2054 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). #: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

EX1250-4080

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 0,90 [0,75;1,09]; $p = 0,2929$).

Sensitivitätsanalyse: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (ohne Hypoglykämien)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Hypoglykämien)“ (RR: 0,88 [0,73;1,06]; $p = 0,2054$). Hypoglykämien hatten somit keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtrate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

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 (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 4-88: Übersicht zu untersuchten Subgruppenmerkmalen sowie Begründung für Trennpunkte

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals	Begründung für die Wahl der Trennpunkte
Alter 1	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	A priori definiert [1]
Alter 2	< 70 Jahre ≥ 75 Jahre	A priori definiert [1]
BMI-Kategorie	< 30 kg/m² ≥ 30 kg/m²	A priori definiert [1]
Ethnie	- Hispanisch oder lateinamerikanisch - Nicht Hispanisch oder lateinamerikanisch - Unbekannt	A priori definiert [1]
Rasse	- Weiß - Nicht-weiß	A priori definiert [1]
Schweregrad Nierenerkrankung	- Normal (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m²) - Mild (60 ≤ eGFR < 90 mL/min/1,73m²) - Moderat (30 ≤ eGFR < 60 mL/min/1,73m²) - Schwer (eGFR < 30 mL/min/1,73m²)	A priori definiert [1]
Geschlecht	- Männlich - Weiblich	A priori definiert [1]
Kardiovaskuläre Medikation	- Mit Statinen - Ohne Statine	A priori definiert [1]
Kardiovaskuläres Risiko	- Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung^a - Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen^a - Unbekannt	A priori definiert [1]

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals	Begründung für die Wahl der Trennpunkte
Diabetesdauer	• ≤ 15 Jahre • > 15 Jahre	A priori definiert [1]
HbA _{1c} -Kategorie	• $< 8 \%$ • $\geq 8 \%$	A priori definiert [1]
Insulinerfahren zum Screening	• Ja • Nein	Abbildung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums gemäß Dossievorlage
Anzahl Vorthérapien (außer Insulin) zum Zeitpunkt des Screenings	• Jegliche Insulintherapie • ≥ 2 blutzuckersenkende Arzneimittel (ohne Insulin) • Andere Vorthérapie	
Insulinvorthérapie 1 (zum Screening)	• Basalinsulin-Monotherapie • Basalinsulin + ≥ 1 orale Antidiabetika (OAD) • Basal-Bolusinsulin $\pm$ OAD • Andere Insulintherapie • Keine Insulintherapie	
Insulinvorthérapie 2 (zu Studienbeginn)	• Nur Basalinsulin • Basal-Bolusinsulin, inklusive Mischinsulin • Insulin-naiv	A priori definiert [1]
Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L	• Ja • Nein	A priori definiert [1]
OECD-Land	• Ja • Nein	Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext.
Region 1	• Europa • Nicht-Europa	Bezüglich des Subgruppenmerkmals „OECD-Land“ wurde auf das Vorgehen des IQWiG in [41] und in [42] 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.

Bezeichnung des Subgruppenmerkmals	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals	Begründung für die Wahl der Trennpunkte
Region 2	• USA • Nicht-USA	A priori definiert [1]
Region 3	• Afrika • Asien • Europa • Nordamerika • Südamerika	A priori definiert [1]
a: Zur Definition siehe Tabelle 4-16 b: In der Studie EX1250-4080 gab es insgesamt 15 Patienten, für die keine Angaben zur antidiabetischen Therapie zum Screening vorlagen. Im Rahmen der Subgruppenanalysen bezüglich antidiabetischer Therapien blieben diese 15 Patienten unberücksichtigt. In den sonstigen Analysen sind die Patienten jedoch enthalten.		

In der Studie EX1250-4080 gab es insgesamt 15 Patienten, für die keine Angaben zur antidiabetischen Therapie zum Screening vorlagen. Im Rahmen der Subgruppenanalysen bezüglich antidiabetischer Therapien blieben diese 15 Patienten unberücksichtigt. In den sonstigen Analysen sind die Patienten jedoch enthalten.

Nachfolgend 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 ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.1 Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für die Studie EX1250-4080

Tabelle 4-89: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie EX1250-4080 (CSR-Population) (Teil 1)

Subgruppenmerkmal	Gesamtmortalität (adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	MACE-3 (adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	Änderung des HbA _{1c} -Wertes	Veränderung der Nierenfunktion
Alter 1	0,8149	0,3570	0,3690	0,9829	0,7400	0,0823
Alter 2	0,3767	0,1166	0,5308	0,3726	Not est.	Not est.
Geschlecht	0,4624	0,0989	0,4414	0,5488	0,1208	0,7853
Rasse	0,5082	0,2388	0,1909	0,1411	0,5640	0,5121
Region 1	0,9769	0,0502	0,2729	0,4017	0,3310	0,8386
Region 2	0,3541	0,1902	0,3626	0,0004*	0,3857	Not est.
Region 3	0,8614	0,0052*	0,7845	0,0102*	0,6989	0,3300
OECD-Land	0,4609	0,0225*	0,5117	0,0048*	0,4083	0,4530
HbA _{1c} -Kategorie	0,7043	0,8582	0,6797	0,7738	0,7636	Not est.
Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L	0,2469	0,1372	0,7160	0,0697	0,0486*	0,7377
BMI-Kategorie	0,3231	0,8335	0,8071	0,1882	0,9284	0,5518
Ethnie	< 0,0001*	1,0000	0,9778	0,8068	0,3189	0,0095*
Schweregrad Nierenerkrankung	0,1114	0,9280	0,4325	0,0013*	0,5248	0,8761
Kardiovaskuläre Medikation	0,7313	0,1573	0,6154	0,6452	0,4788	0,1362

Subgruppenmerkmal	Gesamtmortalität (adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	MACE-3 (adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)	Änderung des HbA _{1c} -Wertes	Veränderung der Nierenfunktion
Kardiovaskuläres Risiko	0,2788	0,9127	0,9995	0,0009*	Not est.	0,4157
Diabetesdauer	0,5434	0,5699	0,6156	0,3519	0,2279	0,5294
Insulinerfahren zum Screening	0,0511	0,4514	0,9066	0,9912	Not est.	Not est.
Anzahl Vorthérapien (außer Insulin) zum Zeitpunkt des Screenings	0,1113	0,7585	0,7031	0,9454	Not est.	Not est.
Insulinvorthérapie 1 (zum Screening)	0,1579	0,2102	0,6724	0,2969	0,3517	0,3706
Insulinvorthérapie 2 (zu Studienbeginn)	0,3985	0,1917	0,9847	0,9411	0,3683	0,5868
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.						

Tabelle 4-90: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie EX1250-4080 (CSR-Population) (Teil 2)

Subgruppenmerkmal	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)
Alter 1	0,7539	0,6219	0,5821	0,7482	0,3975	0,2951	0,2918	0,2839
Alter 2	0,6415	Not est.	0,9498	0,6191	0,2143	Not est.	0,5956	Not est.
Geschlecht	0,0380*	0,0260*	0,0425*	0,1582	0,8681	0,1903	0,8193	0,6352
Rasse	0,4649	0,4072	0,5081	0,1314	0,0507	0,0082*	0,0373*	0,0083*
Region 1	0,1564	0,3431	0,1530	Not est.	0,9526	Not est.	0,6469	Not est.
Region 2	0,0499*	0,1108	0,0884	Not est.	0,0168*	0,0806	0,0403*	0,0420*
Region 3	0,1290	Not est.	0,1781	Not est.	0,0145*	Not est.	0,0180*	Not est.
OECD-Land	0,8689	0,9443	0,7440	0,5462	0,0146*	0,0552	0,0151*	Not est.
HbA _{1c} -Kategorie	0,5069	0,1861	0,2770	0,0386*	0,0881	0,0987	0,1241	Not est.
Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L	0,1997	0,9784	0,3748	0,7869	0,0194*	0,1165	0,2618	Not est.
BMI-Kategorie	0,5931	0,7414	0,2414	0,1616	0,0763	0,0032*	0,1266	0,0081*
Ethnie	0,1166	Not est.	0,3354	Not est.	0,0155*	Not est.	0,1120	Not est.
Schweregrad Nierenerkrankung	0,8709	Not est.	0,7795	Not est.	0,9803	Not est.	0,5589	Not est.
Kardiovaskuläre Medikation	0,5409	0,1707	0,6035	0,7372	0,1442	Not est.	0,0555	Not est.

Subgruppenmerkmal	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)
Kardiovaskuläres Risiko	0,1183	Not est.	0,0335*	Not est.	0,1083	Not est.	0,1249	Not est.
Diabetesdauer	0,7855	0,9304	0,8304	0,5353	0,1906	0,2322	0,1255	0,1513
Insulinerfahren zum Screening	0,7918	Not est.	0,2496	Not est.	0,3701	Not est.	0,5364	Not est.
Anzahl Vortherapien (außer Insulin) zum Zeitpunkt des Screenings	0,7895	Not est.	0,5154	Not est.	0,2169	Not est.	0,5740	Not est.
Insulinvortherapie 1 (zum Screening)	0,8223	0,3093	0,7987	Not est.	0,6001	Not est.	0,7069	Not est.
Insulinvortherapie 2 (zu Studienbeginn)	0,8110	0,2848	0,6786	0,9053	0,6550	Not est.	0,8243	Not est.
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.								

Tabelle 4-91: Übersicht zu p-Werten der Interaktionstests für Studie EX1250-4080 (CSR-Population) (Teil 3)

Subgruppenmerkmal	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
Alter 1	0,7826	0,8340	0,4389	0,8042	0,2064	0,8288
Alter 2	0,5590	0,5445	0,5253	0,7912	0,5764	0,8797
Geschlecht	0,1200	0,0377*	0,2594	0,3264	0,1092	0,4404
Rasse	0,1506	0,0916	0,2166	0,0280*	0,2726	0,5376
Region 1	0,2177	0,6425	0,3601	Not est.	0,5805	0,2614
Region 2	0,0233*	0,0337*	0,0890	Not est.	0,6738	0,3792
Region 3	0,0526	Not est.	0,0890	Not est.	0,9498	0,6282
OECD-Land	0,4569	0,4057	0,4865	0,1235	0,7114	0,6123
HbA _{1c} -Kategorie	0,4880	0,0780	0,4021	Not est.	0,0993	0,8455
Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L	0,0453*	0,6596	0,2262	0,9807	0,3654	0,5508
BMI-Kategorie	0,6827	0,2535	0,3677	0,0456*	0,1787	0,6430
Ethnie	0,1081	Not est.	0,4019	Not est.	0,8774	0,8385
Schweregrad Nierenerkrankung	0,7940	0,9918	0,7530	0,9595	0,5794	0,8689
Kardiovaskuläre Medikation	0,4170	0,0825	0,3310	Not est.	0,8012	0,5537

Subgruppenmerkmal	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt (nicht-adjustierte Auswertung)	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt (adjustierte Auswertung für Rate Ratio)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
Kardiovaskuläres Risiko	0,0691	Not est.	0,0359*	Not est.	0,0916	0,6259
Diabetesdauer	0,4277	0,5802	0,7702	0,9118	0,1563	0,4154
Insulinerfahren zum Screening	0,6788	0,4992	0,2343	0,3113	0,1323	0,6099
Anzahl Vorthérapien (außer Insulin) zum Zeitpunkt des Screenings	0,8214	Not est.	0,4642	Not est.	0,2793	0,6539
Insulinvorthérapie 1 (zum Screening)	0,7872	0,5431	0,8043	Not est.	0,4132	0,7945
Insulinvorthérapie 2 (zu Studienbeginn)	0,8035	0,5620	0,4101	0,8487	0,3793	0,5572
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts des Interaktionstests < 0,05. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57), bzw. Abschnitt 4.2.5.5.						

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit einer rechnerischen Effektmodifikation für die Studie EX1250-4080

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für „Gesamtmortalität“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)

Subgruppe	IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar		
	N	n (%)	m (%)	N	n (%)	m (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	3.818	202 (5,3)	3.616 (94,7)	3.819	221 (5,8)	3.598 (94,2)	0,91 [0,75;1,11]	0,3516	
Ethnie									< 0,0001*
Hispanisch oder lateinamerikanisch	582	25 (4,3)	557 (95,7)	555	36 (6,5)	519 (93,5)	0,66 [0,39;1,09]	0,1069	
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	3.235	177 (5,5)	3.058 (94,5)	3.263	185 (5,7)	3.078 (94,3)	0,96 [0,78;1,19]	0,7306	
Unbekannt	1	0 (0,0)	1 (100,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	Not est.	Not est.	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis									

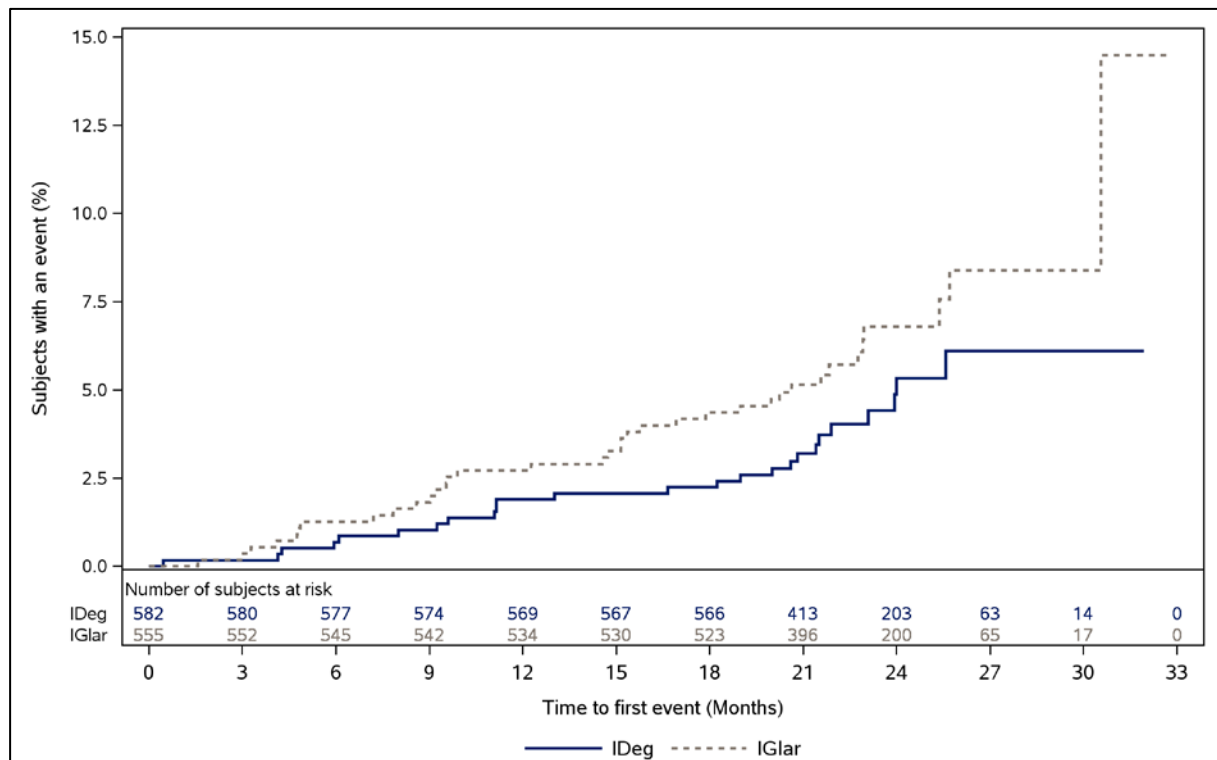


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Gesamt mortalität – Tod jeglicher Ursache“ (Subgruppenmerkmal „Ethnie“; Ausprägung „Hispanisch oder lateinamerikanisch“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

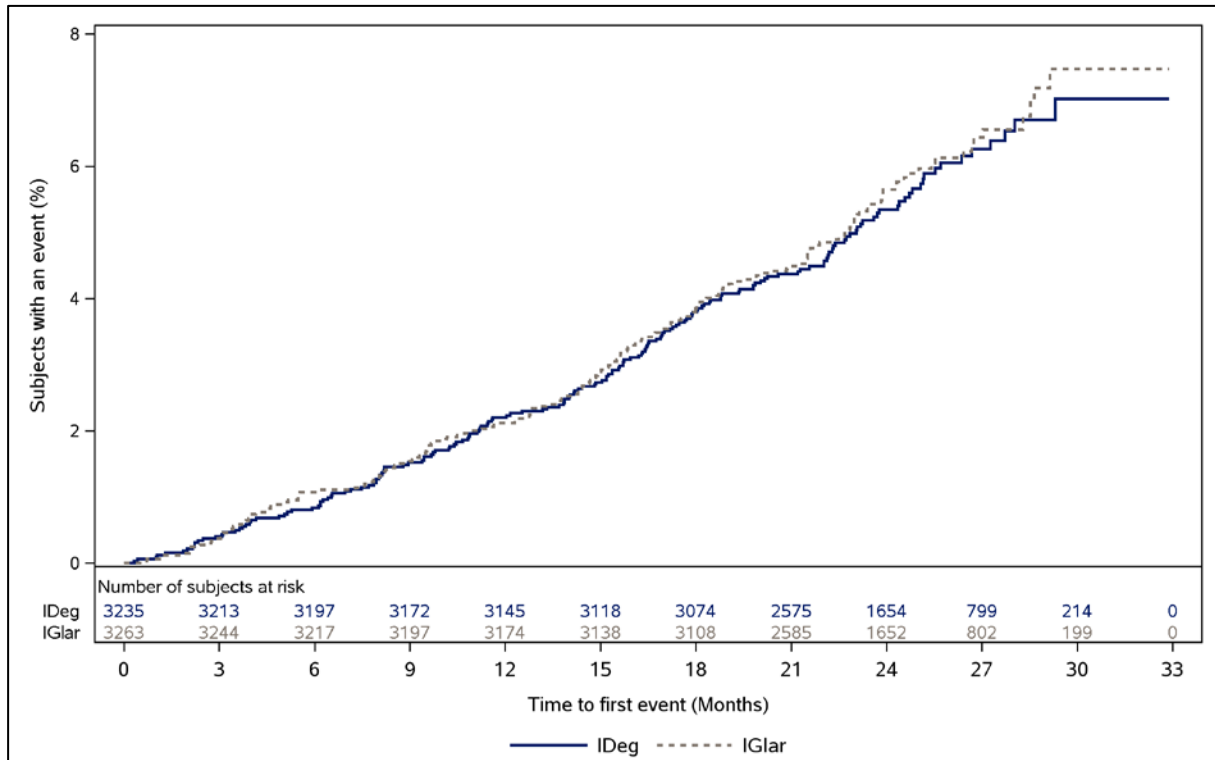


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Gesamt mortalität – Tod jeglicher Ursache“ (Subgruppenmerkmal „Ethnie“; Ausprägung „Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm $< 0,05$ eine Effektmodifikation.

Die Effektschätzer der Subgruppen „Hispanisch oder lateinamerikanisch“ und „Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Ereigniszahlen in der Subgruppe „Unbekannt“ waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für „MACE-3“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)

Subgruppe	IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar		
	N	n (%)	m (%)	N	n (%)	m (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	3.818	325 (8,5)	3.493 (91,5)	3.819	356 (9,3)	3.463 (90,7)	0,91 [0,78;1,06]	0,2091	
Region 3									0,0052*
Afrika	132	6 (4,5)	126 (95,5)	125	18 (14,4)	107 (85,6)	0,30 [0,12;0,76]	0,0114	
Asien	319	13 (4,1)	306 (95,9)	330	31 (9,4)	299 (90,6)	0,42 [0,22;0,81]	0,0091	
Europa	438	43 (9,8)	395 (90,2)	437	31 (7,1)	406 (92,9)	1,40 [0,88;2,23]	0,1505	
Nordamerika	2.625	244 (9,3)	2.381 (90,7)	2.646	254 (9,6)	2.392 (90,4)	0,96 [0,81;1,15]	0,6719	
Südamerika	304	19 (6,3)	285 (93,8)	281	22 (7,8)	259 (92,2)	0,80 [0,43;1,47]	0,4705	
OECD-Land									0,0225*
Ja	3.025	280 (9,3)	2.745 (90,7)	3.035	284 (9,4)	2.751 (90,6)	0,98 [0,83;1,16]	0,8504	
Nein	793	45 (5,7)	748 (94,3)	784	72 (9,2)	712 (90,8)	0,61 [0,42;0,89]	0,0099	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis									

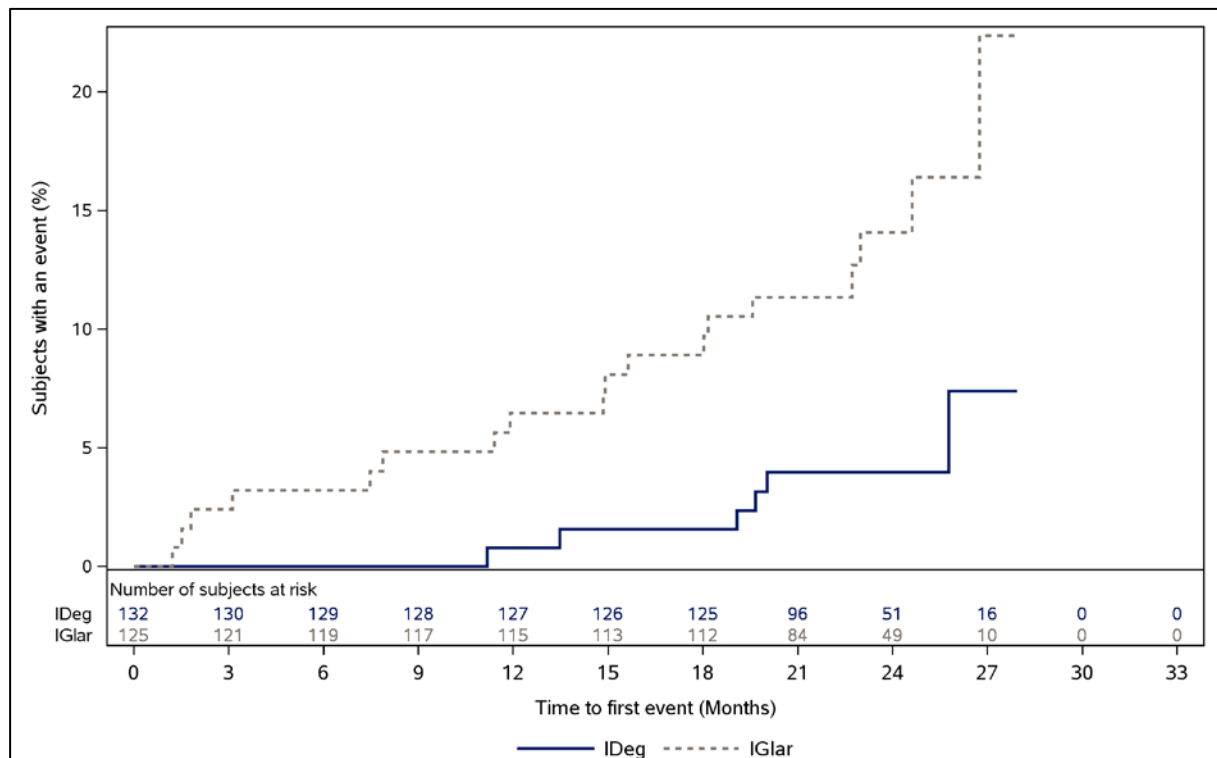


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Afrika“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

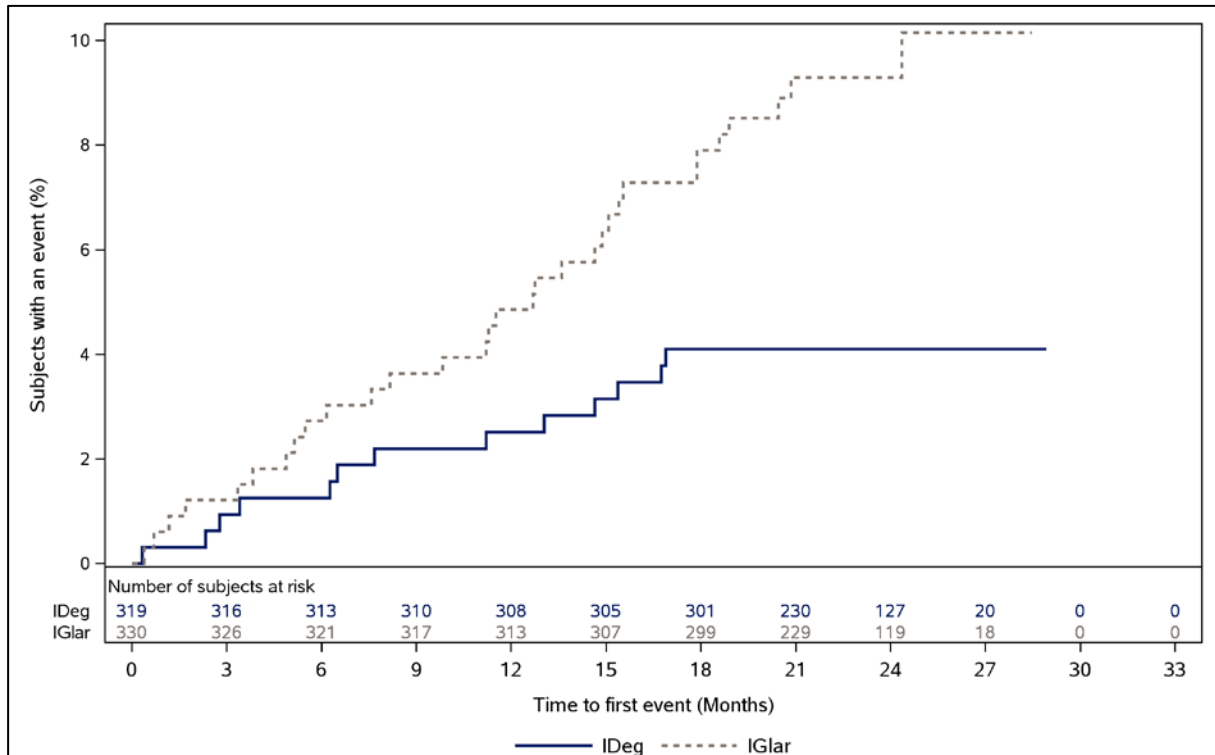


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Asien“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

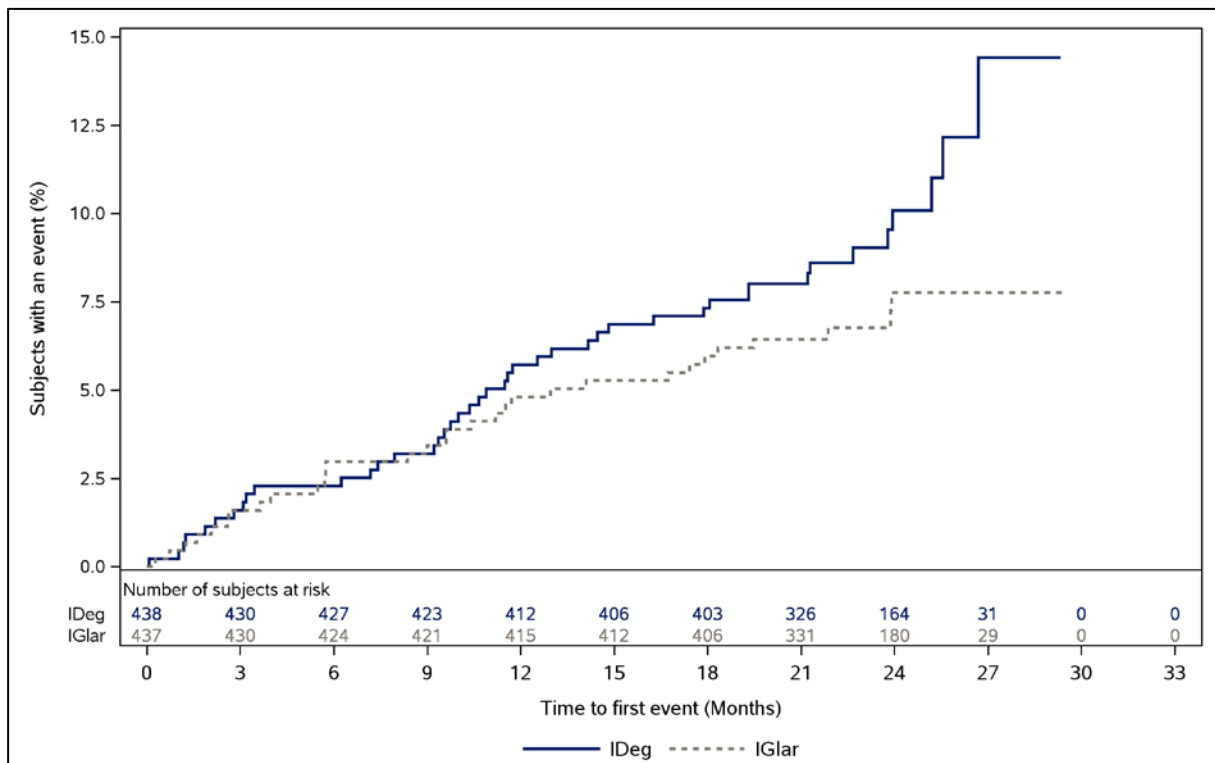


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Europa“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

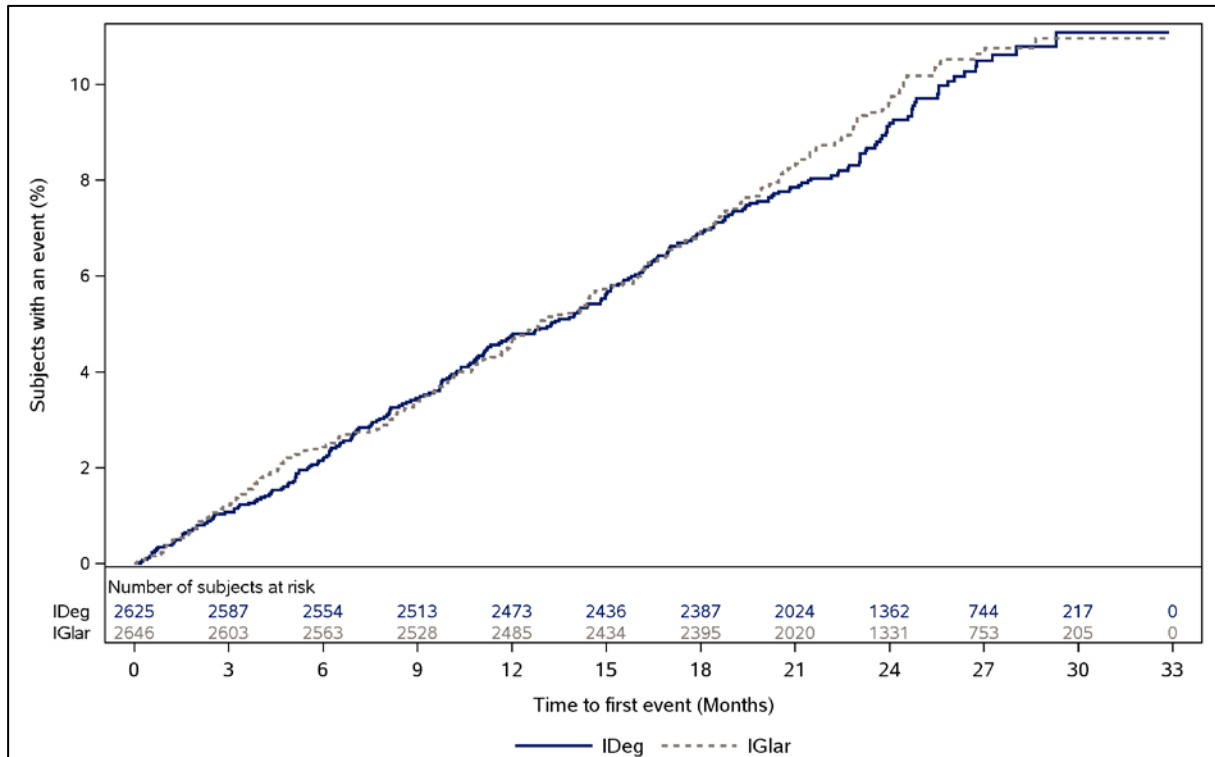


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Nordamerika“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

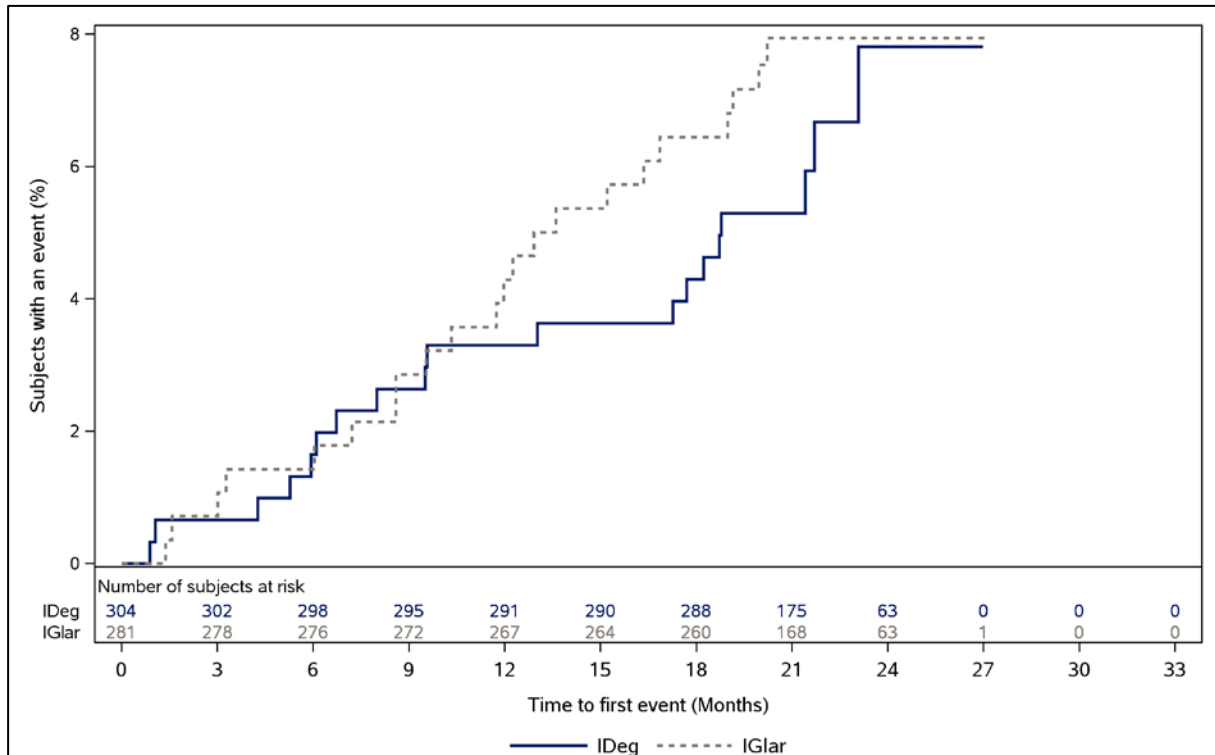


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Südamerika“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

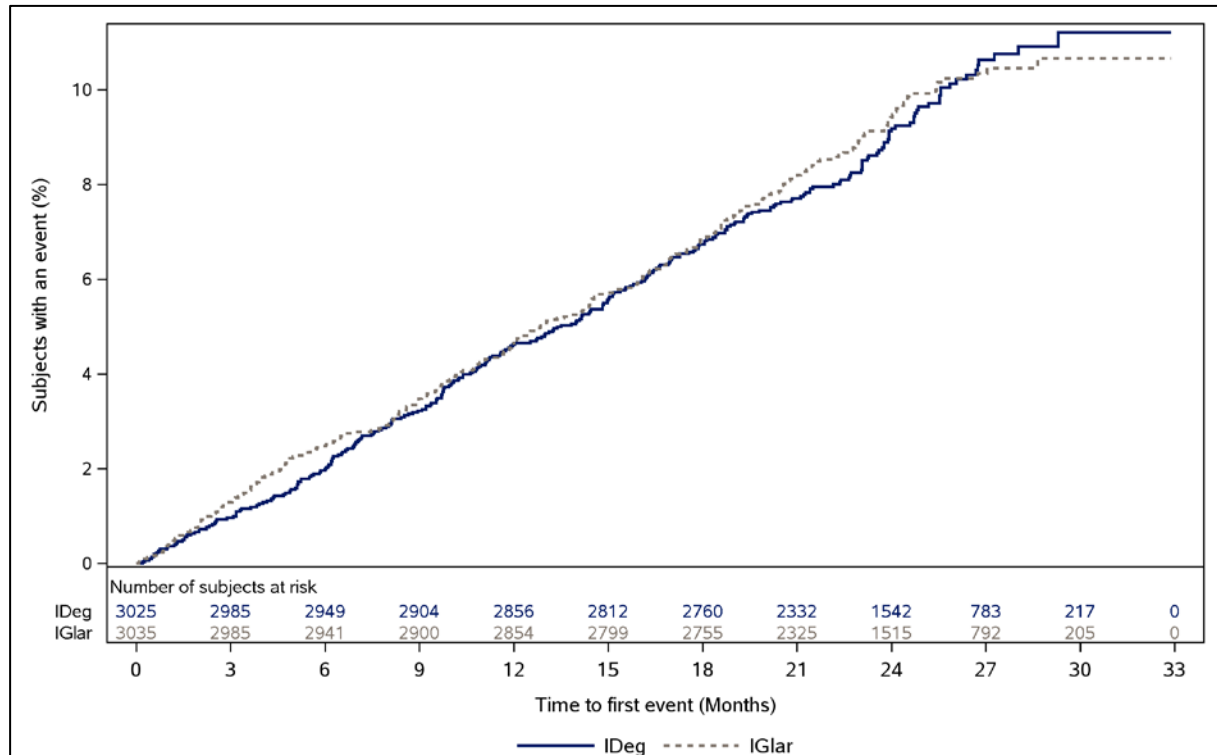


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „OECD-Land“; Ausprägung „Ja“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

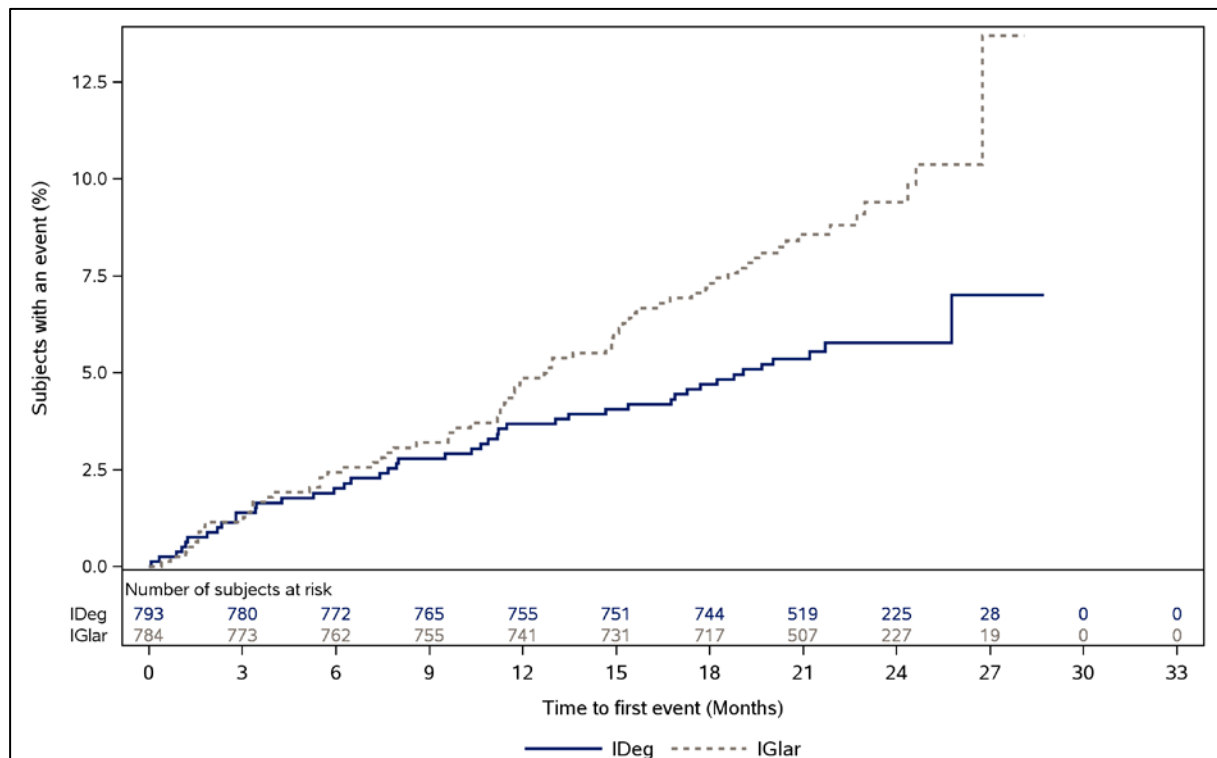


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „MACE-3“ (Subgruppenmerkmal „OECD-Land“; Ausprägung „Nein“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Bezüglich der Subgruppenmerkmale „Region 3“ und „OECD-Land“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm $< 0,05$ eine Effektmodifikation.

Region 3

Die Effektschätzer der Subgruppen „Afrika“, „Asien“, „Nordamerika“ und „Südamerika“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Europa“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Europa“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

OECD-Land

Die Effektschätzer der Subgruppen „Ja“ und „Nein“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Hazard Ratio)

Subgruppe	IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar		
	N	n (%)	m (%)	N	n (%)	m (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	3.818	296 (7,8)	3.522 (92,2)	3.819	322 (8,4)	3.497 (91,6)	0,91 [0,78;1,07]	0,2510	
Region 2									0,0004*
USA	2.595	259 (10,0)	2.336 (90,0)	2.606	247 (9,5)	2.359 (90,5)	1,05 [0,88;1,25]	0,6118	
Nicht-USA	1.223	37 (3,0)	1.186 (97,0)	1.213	75 (6,2)	1.138 (93,8)	0,48 [0,33;0,72]	0,0003	
Region 3									0,0102*
Afrika	132	3 (2,3)	129 (97,7)	125	9 (7,2)	116 (92,8)	0,31 [0,08;1,13]	0,0764	
Asien	319	6 (1,9)	313 (98,1)	330	23 (7,0)	307 (93,0)	0,26 [0,11;0,64]	0,0035	
Europa	438	18 (4,1)	420 (95,9)	437	25 (5,7)	412 (94,3)	0,71 [0,39;1,30]	0,2681	
Nordamerika	2.625	259 (9,9)	2.366 (90,1)	2.646	251 (9,5)	2.395 (90,5)	1,03 [0,87;1,23]	0,7126	
Südamerika	304	10 (3,3)	294 (96,7)	281	14 (5,0)	267 (95,0)	0,66 [0,29;1,49]	0,3210	
OECD-Land									0,0048*
Ja	3.025	273 (9,0)	2.752 (91,0)	3.035	274 (9,0)	2.761 (91,0)	0,99 [0,84;1,17]	0,9316	
Nein	793	23 (2,9)	770 (97,1)	784	48 (6,1)	736 (93,9)	0,47 [0,28;0,77]	0,0027	
Schweregrad Nierenerkrankung									0,0013*
Normal	740	39 (5,3)	701 (94,7)	746	45 (6,0)	701 (94,0)	0,88 [0,57;1,35]	0,5466	
Mild	1.596	99 (6,2)	1.497 (93,8)	1.522	113 (7,4)	1.409 (92,6)	0,82 [0,63;1,08]	0,1523	
Moderat	1.321	141 (10,7)	1.180 (89,3)	1.383	138 (10,0)	1.245 (90,0)	1,07 [0,85;1,35]	0,5701	
Schwer	108	14 (13,0)	94 (87,0)	106	23 (21,7)	83 (78,3)	0,56 [0,29;1,09]	0,0901	

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

Subgruppe	IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar		
	N	n (%)	m (%)	N	n (%)	m (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert	p-Wert Interaktion
Kardiovaskuläres Risiko									0,0009*
Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung	3.265	275 (8,4)	2.990 (91,6)	3.244	301 (9,3)	2.943 (90,7)	0,90 [0,76;1,06]	0,1925	
Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen	538	19 (3,5)	519 (96,5)	567	20 (3,5)	547 (96,5)	1,01 [0,54;1,90]	0,9674	
Unbekannt	15	2 (13,3)	13 (86,7)	8	1 (12,5)	7 (87,5)	0,90 [0,08;9,90]	0,9302	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; m: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis									

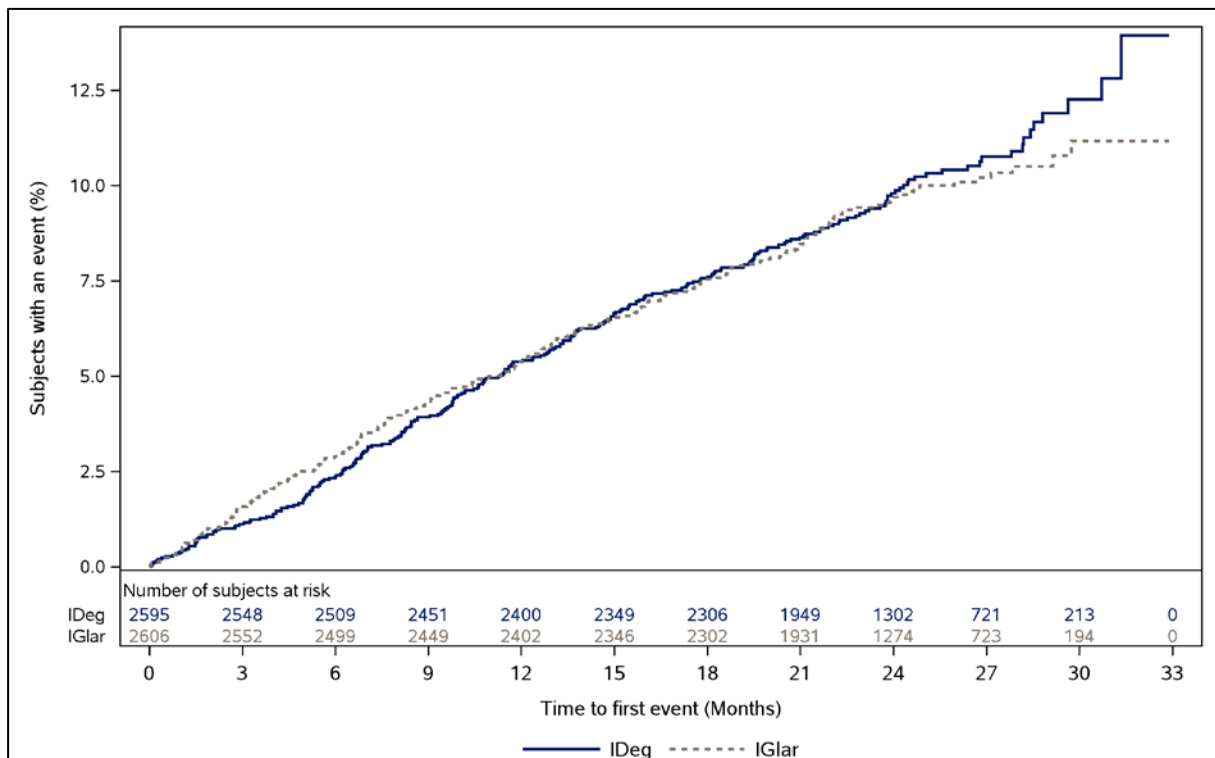


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 2“; Ausprägung „USA“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

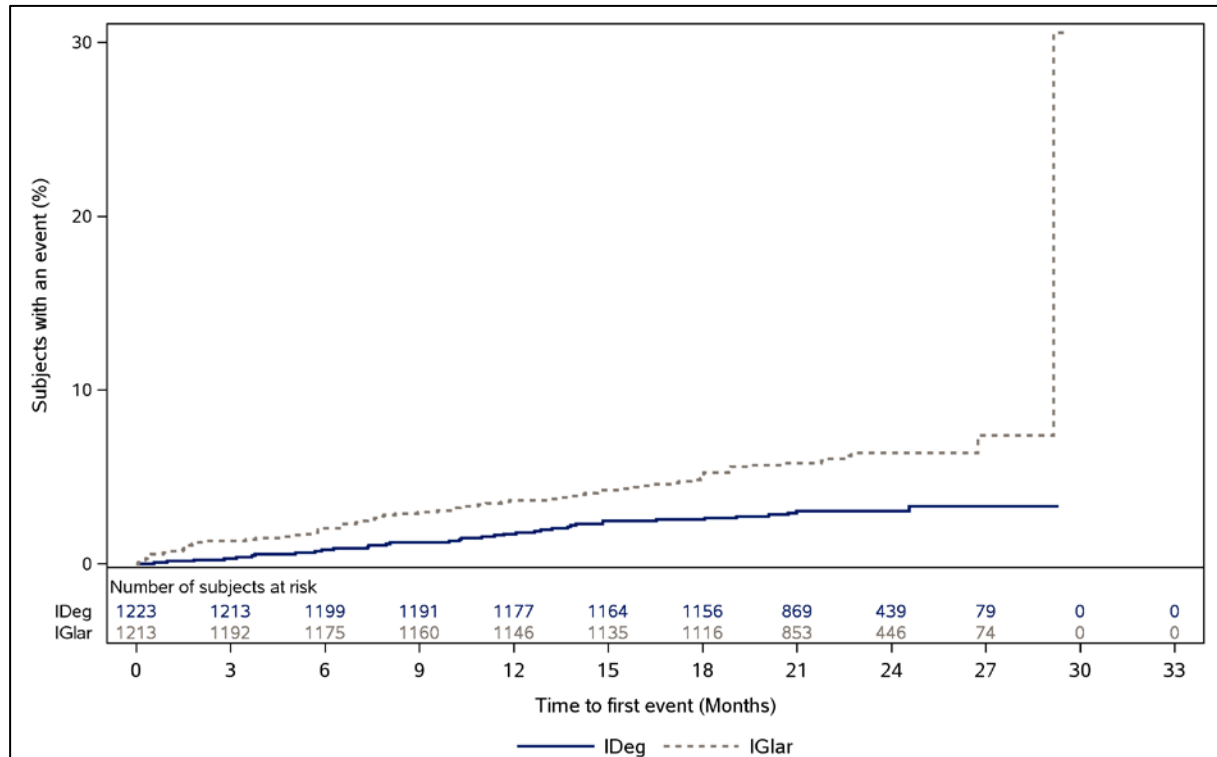


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 2“; Ausprägung „Nicht-USA“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

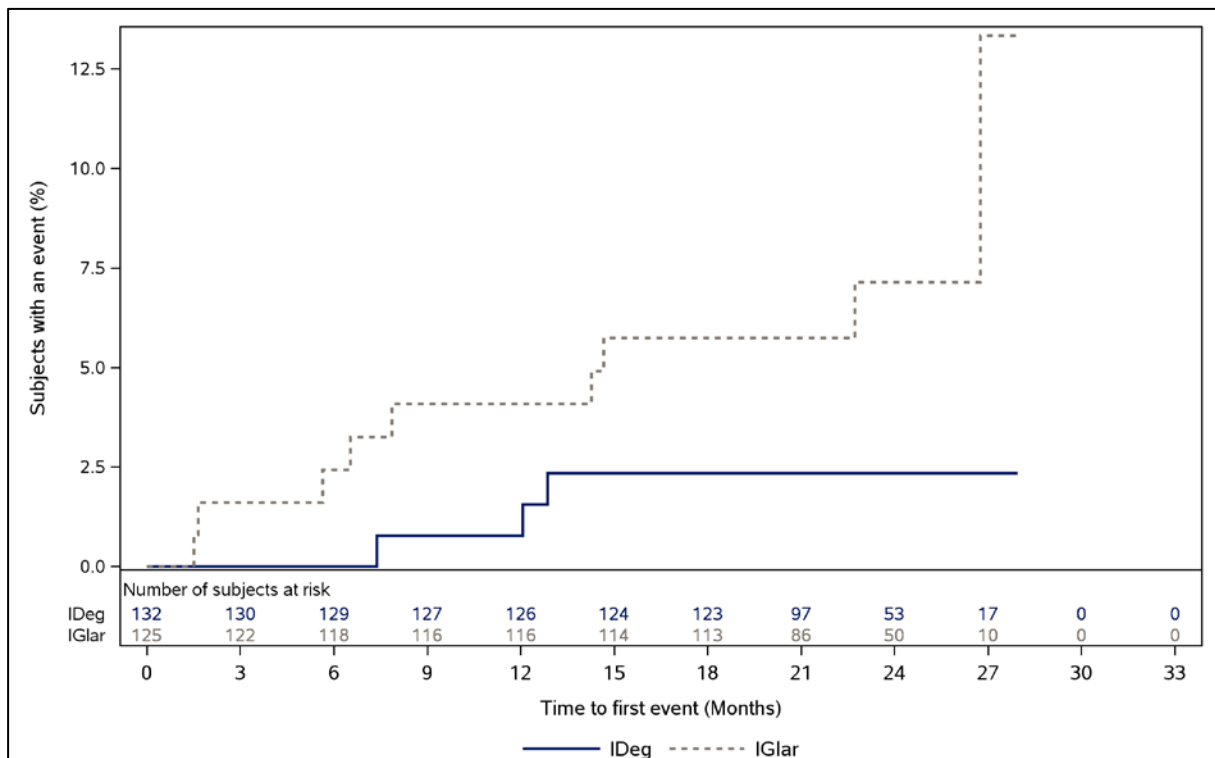


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Afrika“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

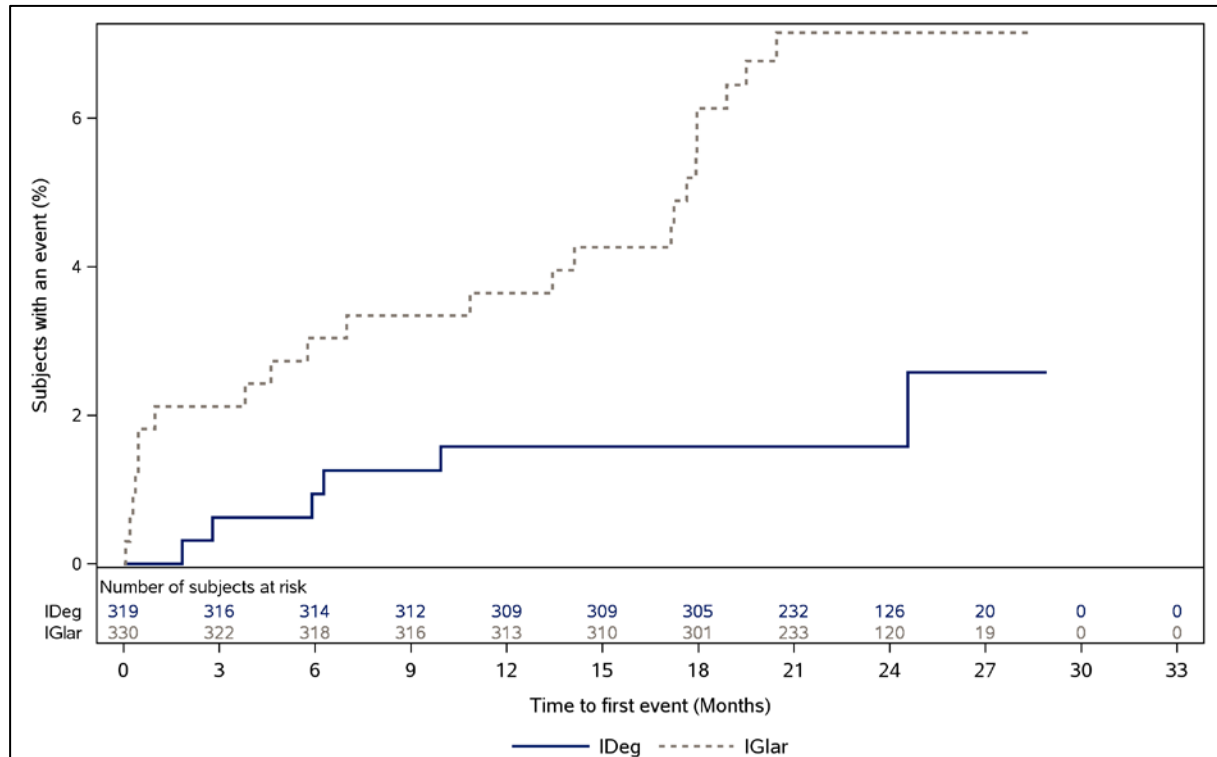


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Asien“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

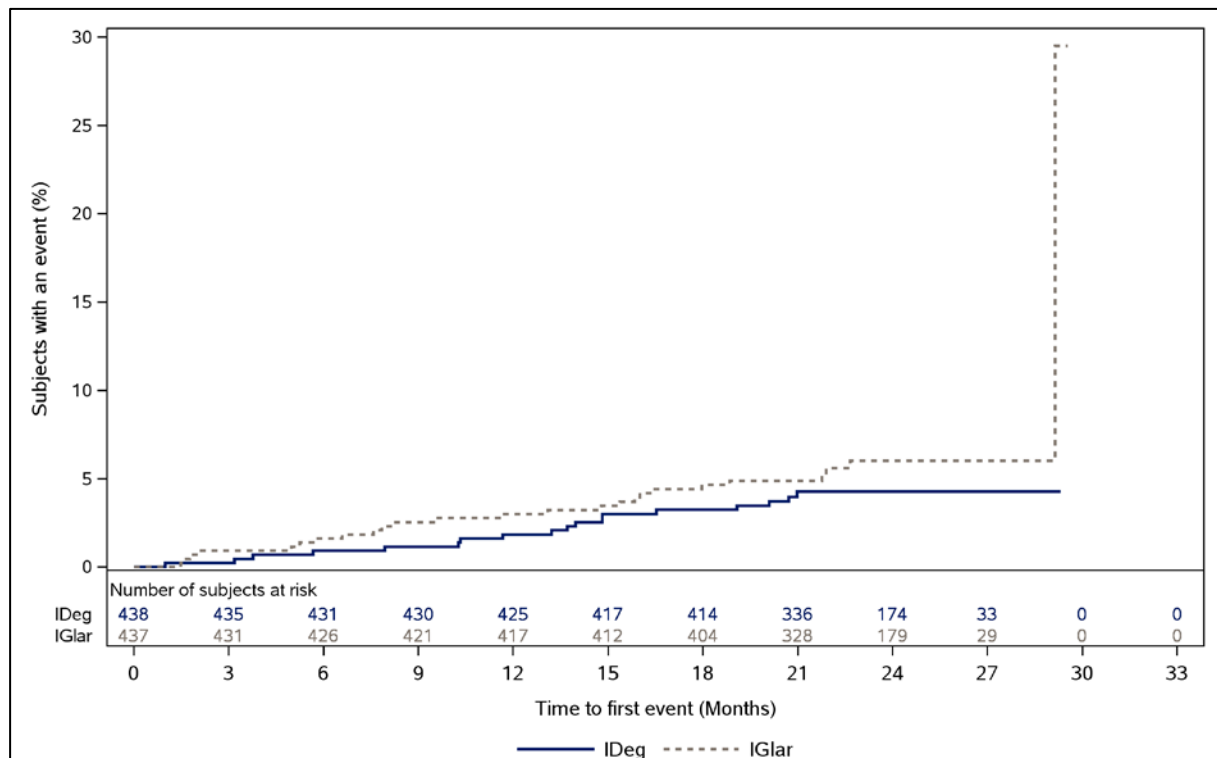


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Europa“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

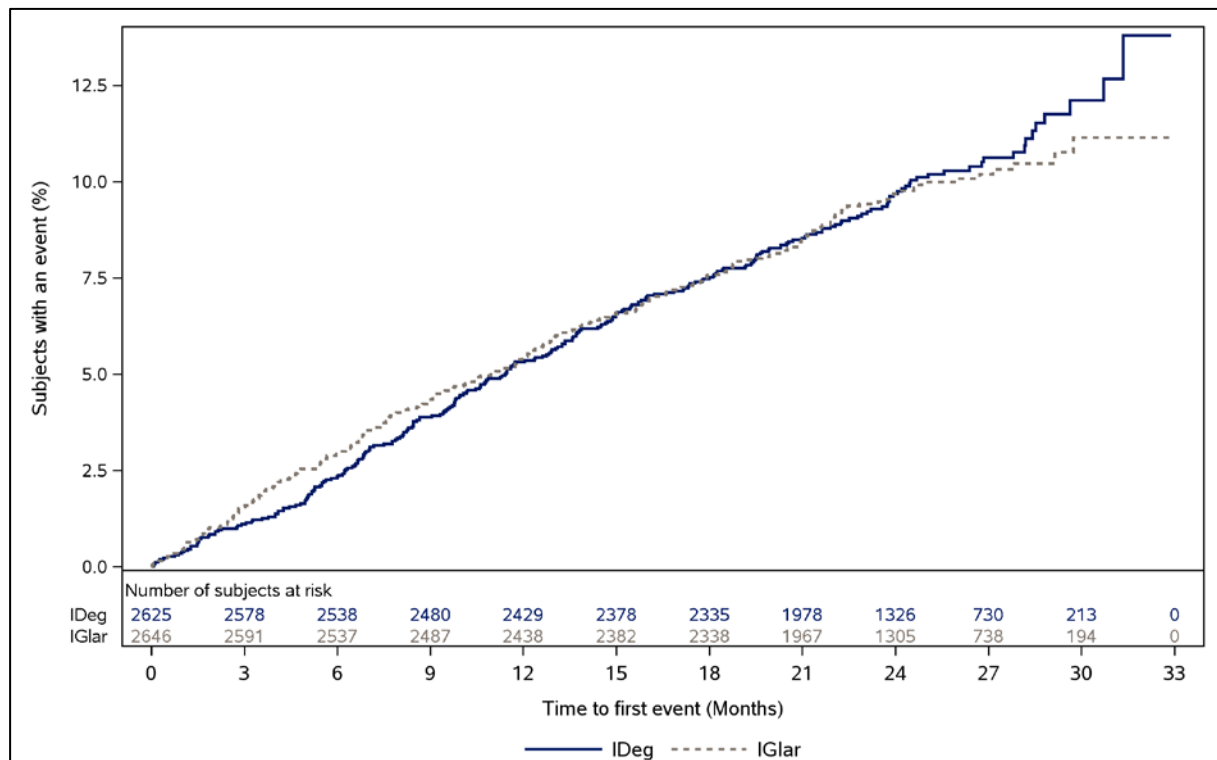


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Nordamerika“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

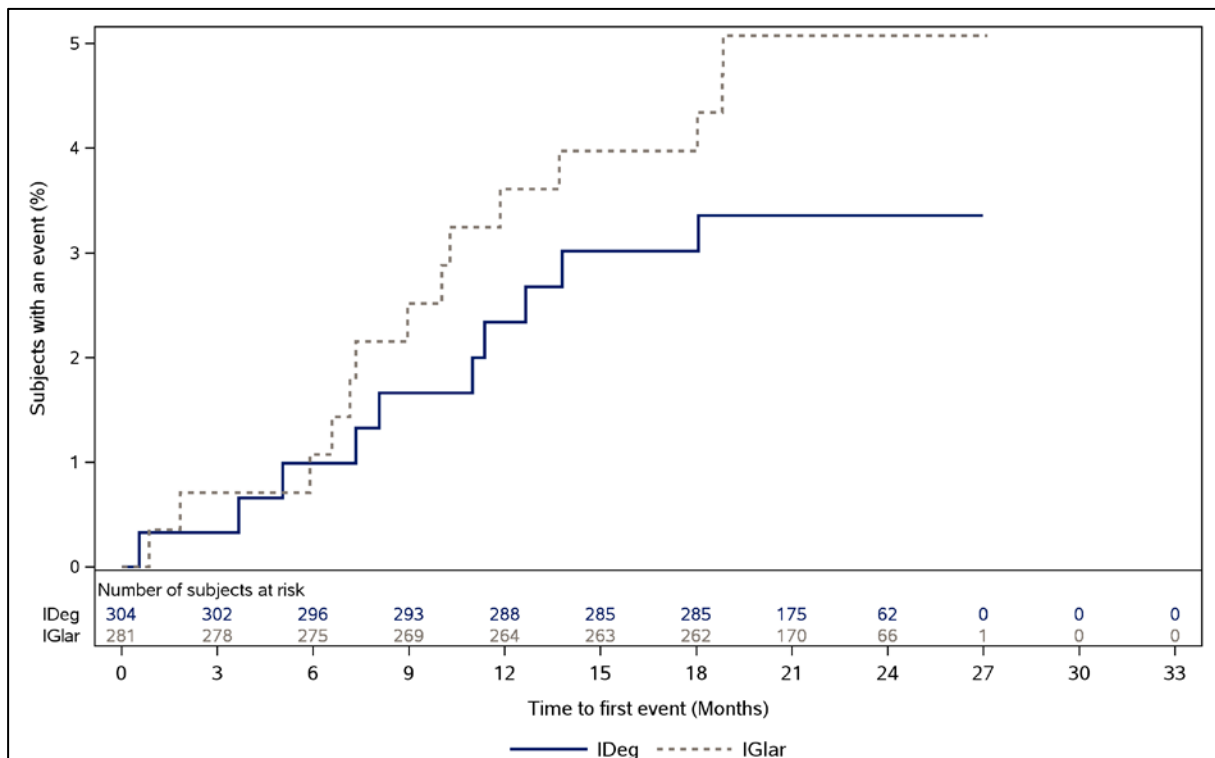


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Region 3“; Ausprägung „Südamerika“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

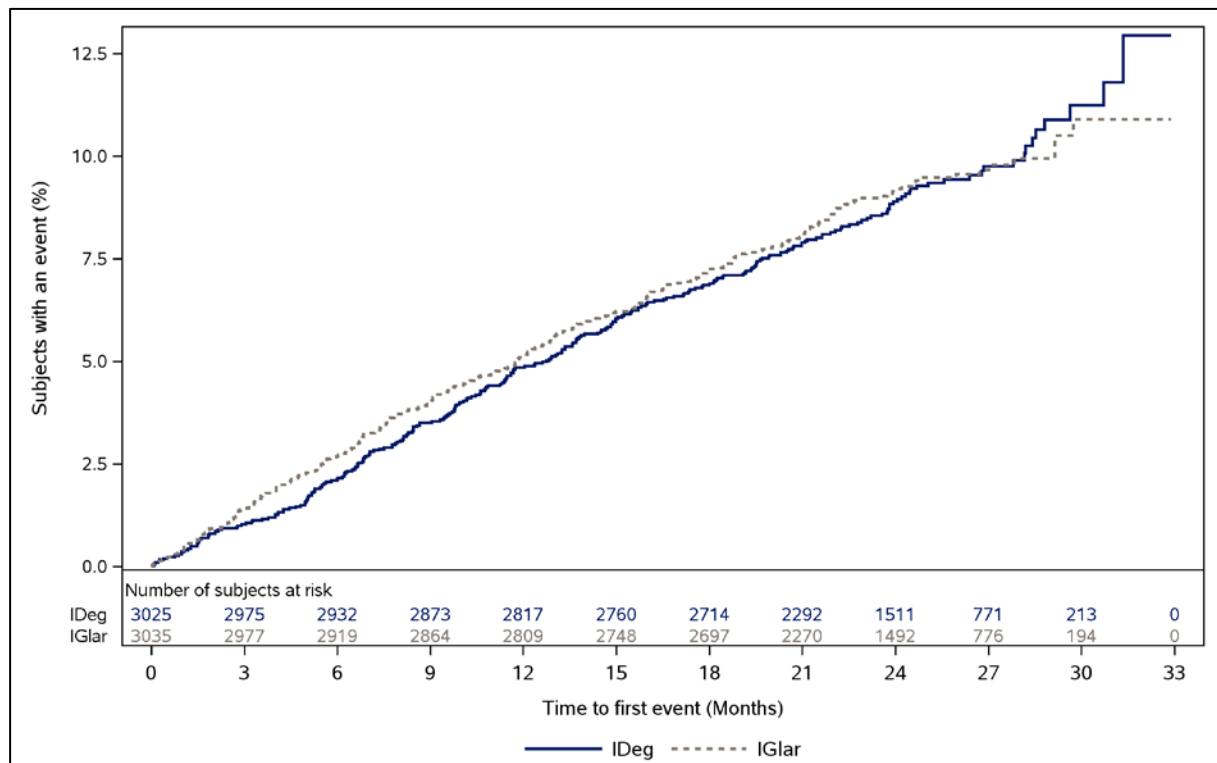


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „OECD-Land“; Ausprägung „Ja“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

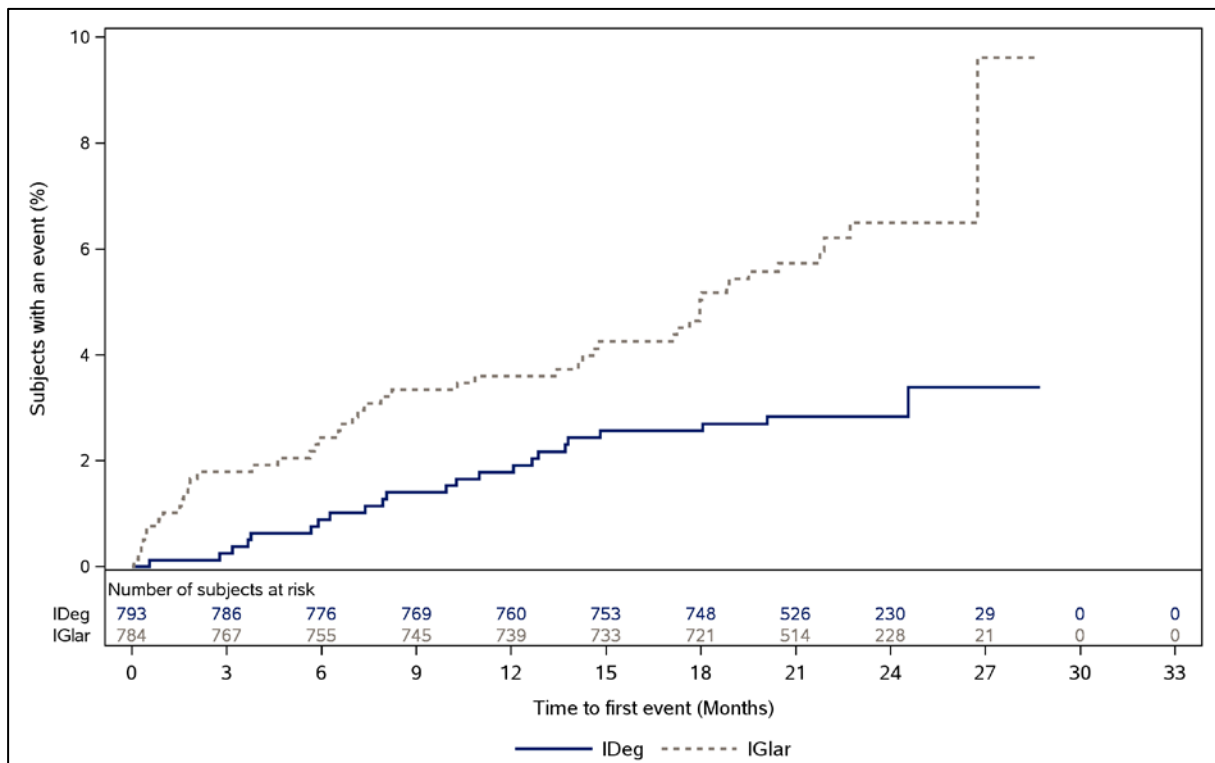


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „OECD-Land“; Ausprägung „Nein“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

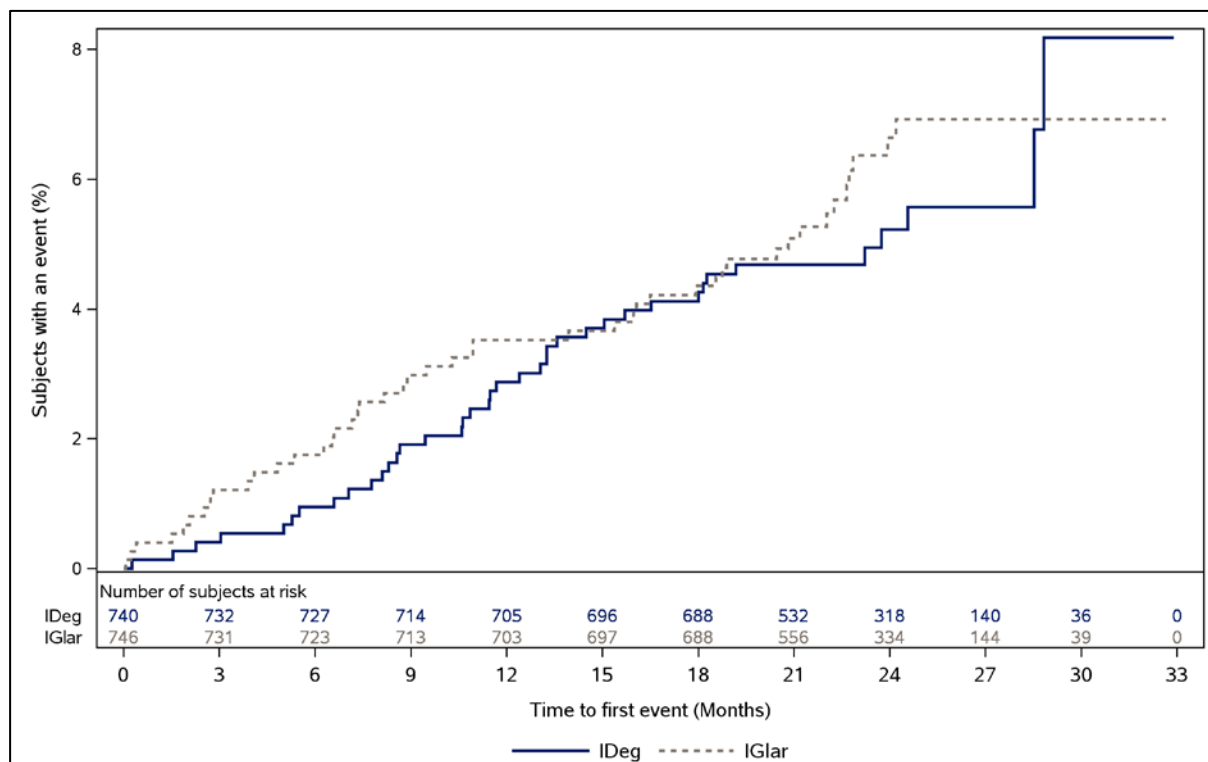


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Schweregrad Nierenerkrankung“; Ausprägung „Normal“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

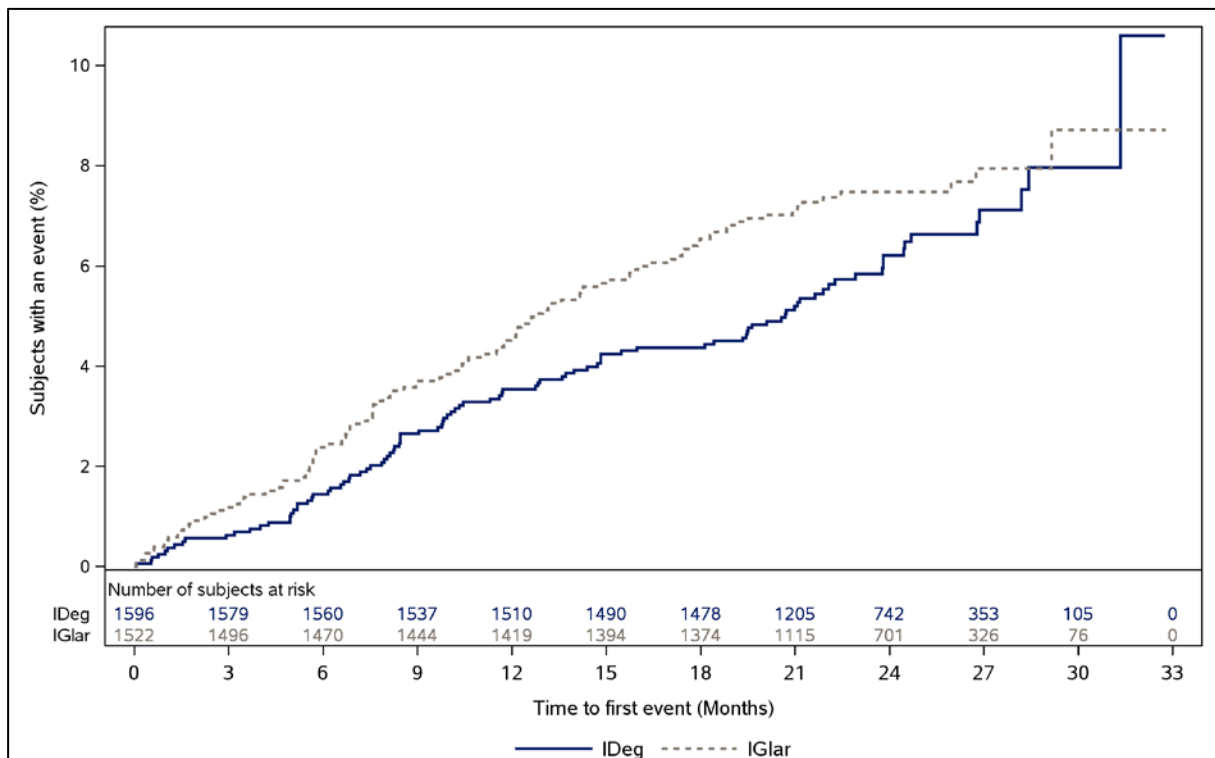


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Schweregrad Nierenerkrankung“; Ausprägung „Mild“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

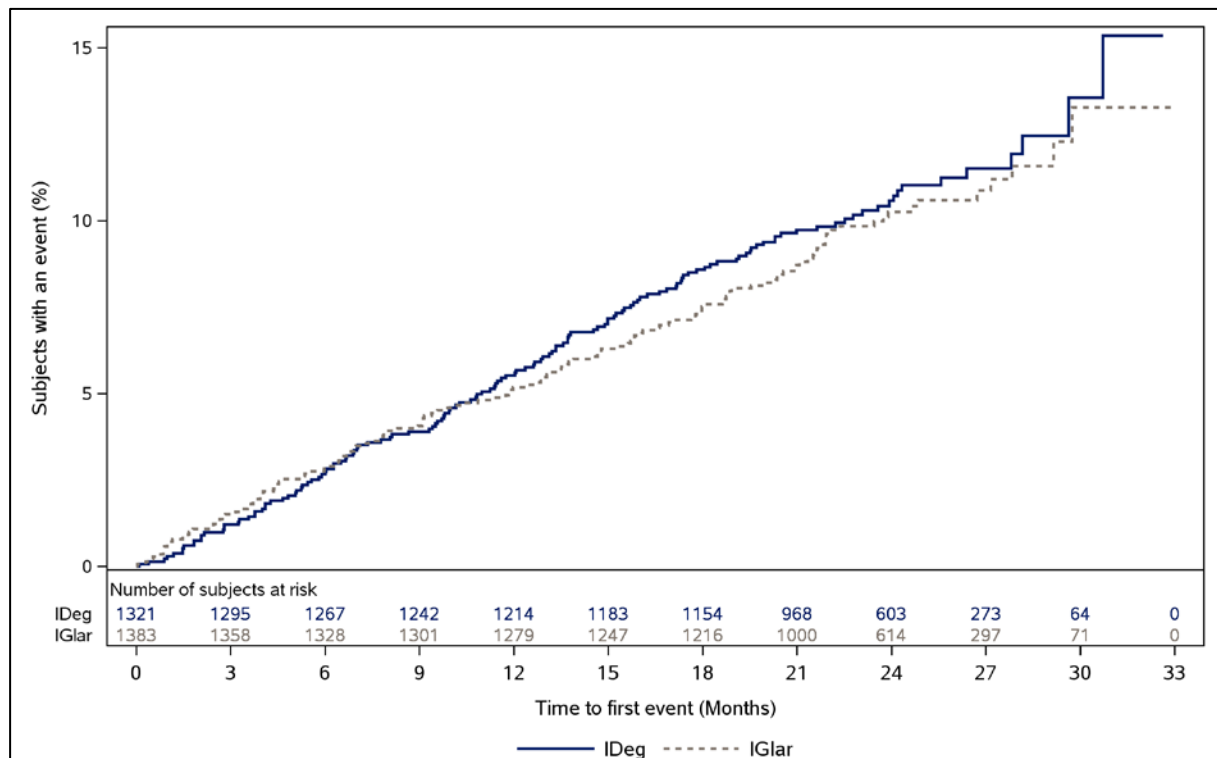


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Schweregrad Nierenerkrankung“; Ausprägung „Moderat“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

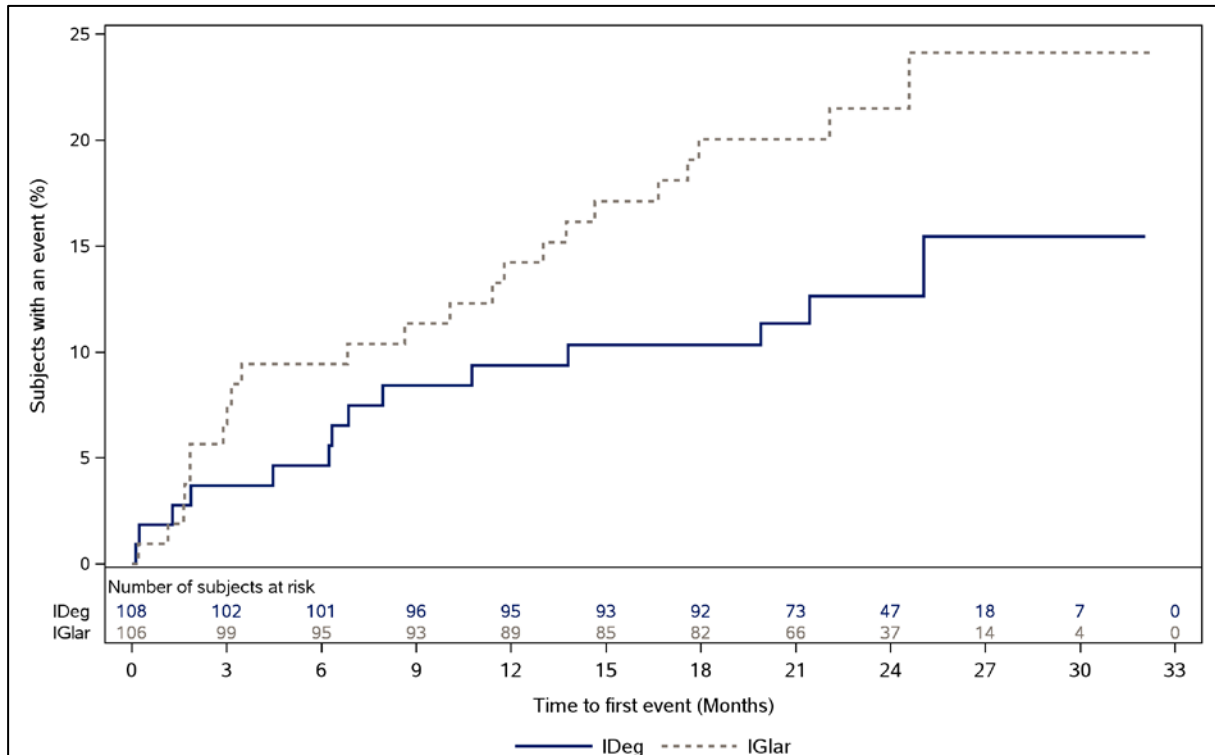


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Schweregrad Nierenerkrankung“; Ausprägung „Schwer“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

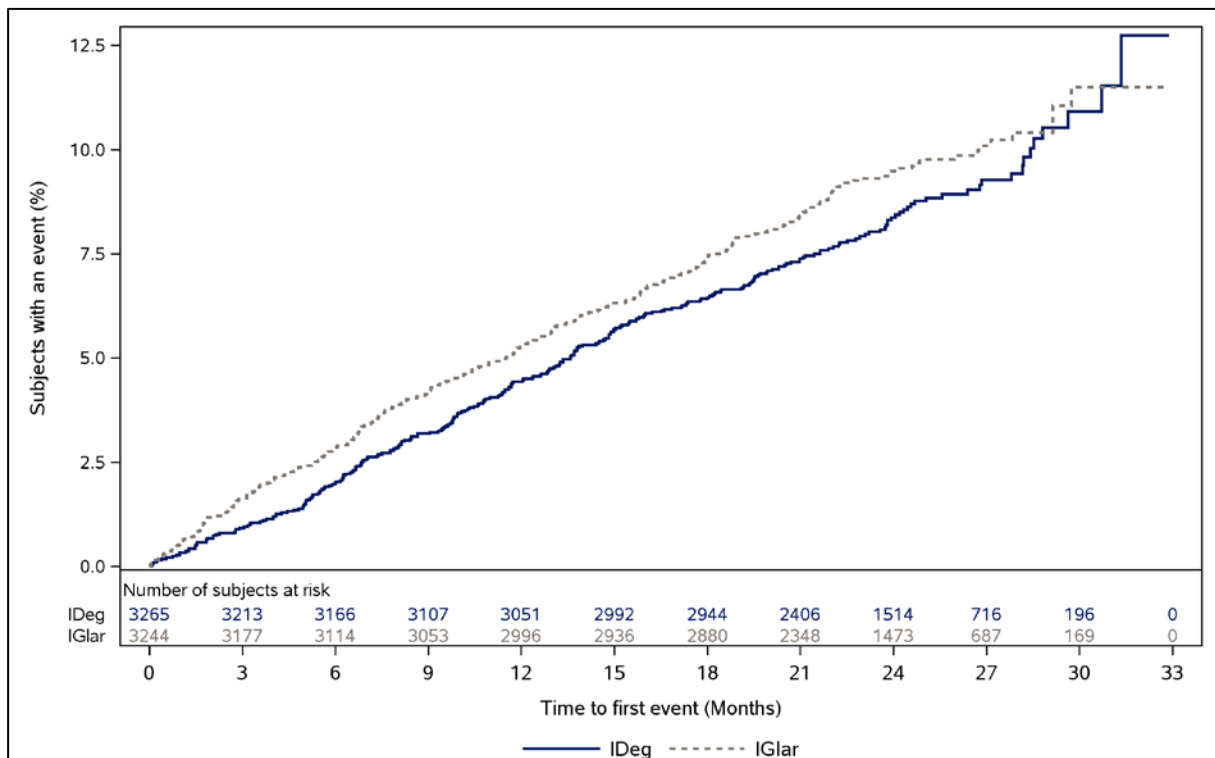


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Kardiovaskuläres Risiko“; Ausprägung „Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

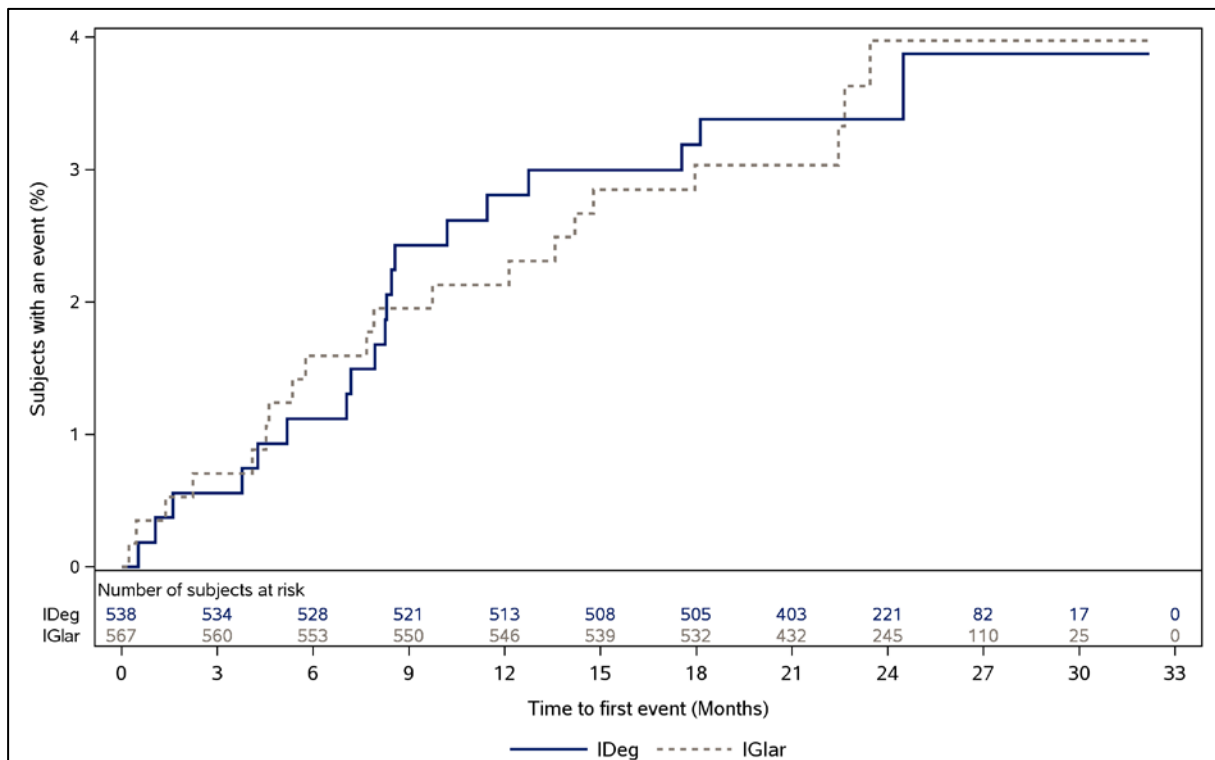


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Kardiovaskuläres Risiko“; Ausprägung „Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

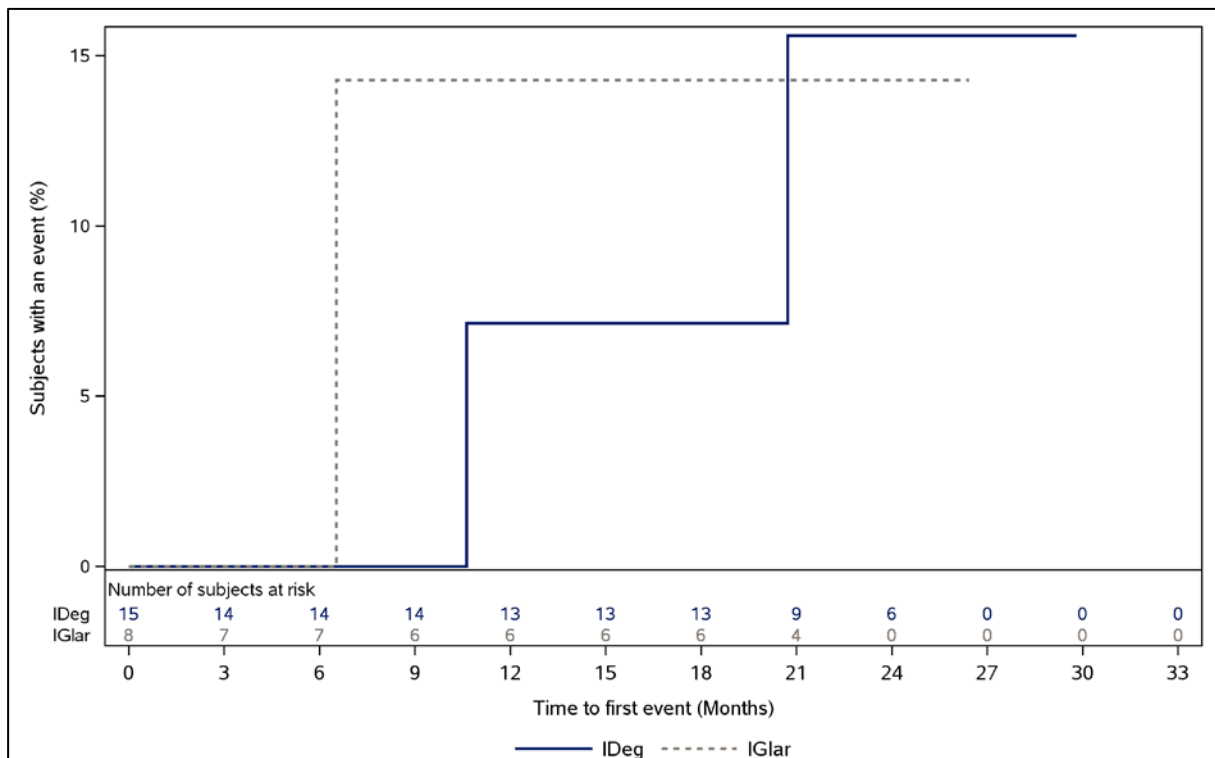


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ (Subgruppenmerkmal „Kardiovaskuläres Risiko“; Ausprägung „Unbekannt“) aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Bezüglich der Subgruppenmerkmale „Region 2“, „Region 3“, „OECD-Land“, „Schweregrad Nierenerkrankung“ und „Kardiovaskuläres Risiko“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm $< 0,05$ eine Effektmodifikation.

Region 2

Die Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-USA“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „USA“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „USA“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Region 3

Die Effektschätzer der Subgruppen „Afrika“, „Asien“, „Europa“ und „Südamerika“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nordamerika“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nordamerika“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

OECD-Land

Die Effektschätzer der Subgruppen „Ja“ und „Nein“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Schweregrad Nierenerkrankung

Die Effektschätzer der Subgruppen „Normal“, „Mild“, und „Schwer“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Moderat“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Moderat“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Kardiovaskuläres Risiko

Die Effektschätzer der Subgruppen „Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung“ und „Unbekannt“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus Studie EX1250-4080 (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)	Mittelwert-differenz [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	3.818	8,354 (1,59)	7,496 (1,2)	-0,86 (0,02)	3.819	8,313 (1,62)	7,473 (1,2)	-0,87 (0,02)	0,01 [-0,05;0,07]; 0,7788	0,02 [-0,04;0,07]	
Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L											0,0486*
Nein	665	8,446 (1,56)	7,646 (1,16)	-0,74 (0,05)	665	8,45 (1,67)	7,56 (1,22)	-0,83 (0,05)	0,08 [-0,06;0,23]; 0,2494	0,07 [-0,07;0,21]	
Ja	3.153	8,336 (1,6)	7,467 (1,2)	-0,89 (0,02)	3.154	8,288 (1,6)	7,457 (1,2)	-0,88 (0,02)	-0,01 [-0,07;0,06]; 0,8511	0,01 [-0,05;0,07]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).											
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten											

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L“ 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.

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für „Veränderung der Nierenfunktion“ aus Studie EX1250-4080 (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)	Mittelwert-differenz [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert Interaktion
Alle Patienten	3.818	67,34 (20,9)	65,27 (22,2)	-2,54 (0,31)	3.819	67,09 (21,1)	64,69 (22,1)	-2,86 (0,31)	0,32 [-0,54;1,17]; 0,4697	0,03 [-0,06;0,11]	
Ethnie											0,0095*
Hispanisch oder latein-amerikanisch	582	66,28 (21,8)	63,01 (24,9)	-5,11 (1,04)	555	72,31 (21)	72,08 (21,3)	-1,69 (1,05)	-3,43 [-6,33;-0,53]; 0,0206	-0,39 [-0,68;-0,10]	
Nicht hispanisch oder latein-amerikanisch	3.235	67,43 (20,8)	65,48 (21,9)	-2,31 (0,33)	3.263	66,63 (21)	64,04 (22,1)	-2,94 (0,32)	0,63 [-0,27;1,52]; 0,1705	0,07 [-0,02;0,15]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).											
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten											

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer „Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Hispanisch oder lateinamerikanisch“ nicht. Der Effekt ist jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g: -0,39 [-0,68;-0,10]). Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; 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	3.818	149 (3,9)	3.819	201 (5,3)	0,74 [0,60;0,91]	0,73 [0,59;0,91]	-0,01 [-0,02;-0,00]	0,0052 [#]	
Geschlecht									0,0380*
Männlich	2.396	93 (3,9)	2.382	103 (4,3)	0,90 [0,68;1,18]	0,89 [0,67;1,19]	-0,00 [-0,02;0,01]	0,4660 [#]	
Weiblich	1.422	56 (3,9)	1.437	98 (6,8)	0,58 [0,42;0,80]	0,56 [0,40;0,78]	-0,03 [-0,05;-0,01]	0,0007 [#]	
Region 2									0,0499*
USA	2.595	112 (4,3)	2.606	168 (6,4)	0,67 [0,53;0,85]	0,65 [0,51;0,84]	-0,02 [-0,03;-0,01]	0,0007 [#]	
Nicht-USA	1.223	37 (3,0)	1.213	33 (2,7)	1,11 [0,70;1,77]	1,12 [0,69;1,80]	0,00 [-0,01;0,02]	0,7164 [#]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: 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 „Geschlecht“ und „Region 2“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Die Effektschätzer der Subgruppen „Männlich“ und „Weiblich“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Region 2

Der Effektschätzer der Subgruppe „USA“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-USA“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nicht-USA“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; 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	3.818	208	7.567,51	3.819	333	7.557,69	0,62 [0,48;0,80]	0,0002	
Geschlecht									0,0260*
Männlich	2.396	131	4.756,17	2.382	162	4.717,08	0,81 [0,58;1,11]	0,1919	
Weiblich	1.422	77	2.811,35	1.437	171	2.840,61	0,45 [0,30;0,67]	< 0,0001	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Die Effektschätzer der Subgruppen „Männlich“ und „Weiblich“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; 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	3.818	122 (3,2)	3.819	164 (4,3)	0,74 [0,59;0,94]	0,74 [0,58;0,93]	-0,01 [-0,02;-0,00]	0,0133 [#]	
Geschlecht									0,0425*
Männlich	2.396	78 (3,3)	2.382	85 (3,6)	0,91 [0,67;1,23]	0,91 [0,67;1,24]	-0,00 [-0,01;0,01]	0,5774 [#]	
Weiblich	1.422	44 (3,1)	1.437	79 (5,5)	0,56 [0,39;0,81]	0,55 [0,38;0,80]	-0,02 [-0,04;-0,01]	0,0017 [#]	
Kardiovaskuläres Risiko									0,0335*
Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung	3.265	101 (3,1)	3.244	151 (4,7)	0,66 [0,52;0,85]	0,65 [0,51;0,85]	-0,02 [-0,02;-0,01]	0,0013 [#]	
Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen	538	19 (3,5)	567	13 (2,3)	1,54 [0,77;3,09]	1,56 [0,76;3,19]	0,01 [-0,01;0,03]	0,2816 [#]	
Unbekannt	15	2 (13,3)	8	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,13 [-0,04;0,31]	0,3976 [□]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: 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 „Geschlecht“ und „Kardiovaskuläres Risiko“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Die Effektschätzer der Subgruppen „Männlich“ und „Weiblich“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Kardiovaskuläres Risiko

Der Effektschätzer der Subgruppe „Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Ereigniszahlen in der Subgruppe „Unbekannt“ waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; 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	3.818	167	7.567,51	3.819	231	7.557,69	0,72 [0,55;0,95]	0,0185	
HbA_{1c}-Kategorie									0,0386*
< 8 %	1.686	59	3.366,86	1.745	113	3.494,83	0,54 [0,36;0,81]	0,0031	
≥ 8 %	2.088	102	4.111,58	2.031	104	3.983,64	0,96 [0,67;1,38]	0,8212	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: 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.

Die Effektschätzer der Subgruppen „< 8 %“ und „≥ 8 %“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; 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	3.818	38 (1,0)	3.819	73 (1,9)	0,52 [0,35;0,77]	0,52 [0,35;0,77]	-0,01 [-0,01;-0,00]	0,0011 [#]	
Region 2									0,0168*
USA	2.595	22 (0,8)	2.606	58 (2,2)	0,38 [0,23;0,62]	0,38 [0,23;0,62]	-0,01 [-0,02;-0,01]	< 0,0001 [#]	
Nicht-USA	1.223	16 (1,3)	1.213	15 (1,2)	1,06 [0,53;2,13]	1,06 [0,52;2,15]	0,00 [-0,01;0,01]	1,0000 [#]	
Region 3									0,0145*
Afrika	132	1 (0,8)	125	3 (2,4)	0,32 [0,03;2,99]	0,31 [0,03;3,02]	-0,02 [-0,05;0,01]	0,3589 [#]	
Asien	319	5 (1,6)	330	1 (0,3)	5,17 [0,61;44,03]	5,24 [0,61;45,09]	0,01 [-0,00;0,03]	0,1175 [#]	
Europa	438	3 (0,7)	437	6 (1,4)	0,50 [0,13;1,98]	0,50 [0,12;1,99]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,3409 [#]	
Nordamerika	2.625	22 (0,8)	2.646	59 (2,2)	0,38 [0,23;0,61]	0,37 [0,23;0,61]	-0,01 [-0,02;-0,01]	< 0,0001 [#]	
Südamerika	304	7 (2,3)	281	4 (1,4)	1,62 [0,48;5,47]	1,63 [0,47;5,64]	0,01 [-0,01;0,03]	0,5485 [#]	
OECD-Land									0,0146*
Ja	3.025	26 (0,9)	3.035	64 (2,1)	0,41 [0,26;0,64]	0,40 [0,25;0,64]	-0,01 [-0,02;-0,01]	< 0,0001 [#]	
Nein	793	12 (1,5)	784	9 (1,1)	1,32 [0,56;3,11]	1,32 [0,55;3,16]	0,00 [-0,01;0,01]	0,6616 [#]	

Subgruppe	IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar				
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert	p-Wert Interaktion
Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L									0,0194*
Nein	665	10 (1,5)	665	7 (1,1)	1,43 [0,55;3,73]	1,44 [0,54;3,79]	0,00 [-0,01;0,02]	0,6268 [#]	
Ja	3.153	28 (0,9)	3.154	66 (2,1)	0,42 [0,27;0,66]	0,42 [0,27;0,65]	-0,01 [-0,02;-0,01]	< 0,0001 [#]	
Ethnie									0,0155*
Hispanisch oder lateinamerikanisch	582	8 (1,4)	555	4 (0,7)	1,91 [0,58;6,30]	1,92 [0,57;6,41]	0,01 [-0,01;0,02]	0,3868 [#]	
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	3.235	30 (0,9)	3.263	69 (2,1)	0,44 [0,29;0,67]	0,43 [0,28;0,67]	-0,01 [-0,02;-0,01]	< 0,0001 [#]	
Unbekannt	1	0 (0,0)	1	0 (0,0)	Not est.	Not est.	Not est.	Not est.	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: 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 „Region 2“, „Region 3“, „OECD-Land“, „Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L“ und „Ethnie“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Region 2

Der Effektschätzer der Subgruppe „USA“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-USA“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nicht-USA“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Region 3

Die Effektschätzer der Subgruppen „Afrika“, „Europa“ und „Nordamerika“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, die Effektschätzer der Subgruppen „Asien“ und „Südamerika“ nicht. Der Behandlungsunterschied in den Subgruppen „Asien“ und „Südamerika“ 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.

Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L

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.

Ethnie

Der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Hispanisch oder lateinamerikanisch“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Hispanisch oder lateinamerikanisch“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Ereigniszahlen in der Subgruppe „Unbekannt“ waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; 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	3.818	49	7.567,51	3.819	106	7.557,69	0,47 [0,31;0,73]	0,0008	
Rasse									0,0082*
Weiß	2.903	30	5.792,93	2.872	90	5.733,27	0,33 [0,20;0,56]	< 0,0001	
Nicht-weiß	914	19	1.774,45	946	16	1.824,29	1,29 [0,55;3,07]	0,5589	
BMI-Kategorie									0,0032*
< 30 kg/m ²	1.272	25	2.475,00	1.227	21	2.377,65	1,18 [0,56;2,50]	0,6580	
≥ 30 kg/m ²	2.539	24	5.079,29	2.588	85	5.174,83	0,29 [0,17;0,51]	< 0,0001	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Bezüglich der Subgruppenmerkmale „Rasse“ und „BMI-Kategorie“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Rasse

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.

BMI-Kategorie

Der Effektschätzer der Subgruppe „ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ “ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „ $< 30 \text{ kg/m}^2$ “ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „ $< 30 \text{ kg/m}^2$ “ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; 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	3.818	30 (0,8)	3.819	54 (1,4)	0,56 [0,36;0,87]	0,55 [0,35;0,86]	-0,01 [-0,01;-0,00]	0,0112 [#]	
Rasse									0,0373*
Weiß	2.903	20 (0,7)	2.872	46 (1,6)	0,43 [0,26;0,73]	0,43 [0,25;0,72]	-0,01 [-0,01;-0,00]	0,0012 [#]	
Nicht-weiß	914	10 (1,1)	946	8 (0,8)	1,29 [0,51;3,26]	1,30 [0,51;3,30]	0,00 [-0,01;0,01]	0,6411 [#]	
Region 2									0,0403*
USA	2.595	19 (0,7)	2.606	45 (1,7)	0,42 [0,25;0,72]	0,42 [0,24;0,72]	-0,01 [-0,02;-0,00]	0,0015 [#]	
Nicht-USA	1.223	11 (0,9)	1.213	9 (0,7)	1,21 [0,50;2,91]	1,21 [0,50;2,94]	0,00 [-0,01;0,01]	0,8231 [#]	
Region 3									0,0180*
Afrika	132	1 (0,8)	125	2 (1,6)	0,47 [0,04;5,16]	0,47 [0,04;5,24]	-0,01 [-0,03;0,02]	0,6135 [#]	
Asien	319	5 (1,6)	330	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,02 [0,00;0,03]	0,0282 [#]	
Europa	438	1 (0,2)	437	3 (0,7)	0,33 [0,03;3,18]	0,33 [0,03;3,19]	-0,00 [-0,01;0,00]	0,3736 [#]	
Nordamerika	2.625	19 (0,7)	2.646	46 (1,7)	0,42 [0,24;0,71]	0,41 [0,24;0,71]	-0,01 [-0,02;-0,00]	0,0010 [#]	
Südamerika	304	4 (1,3)	281	3 (1,1)	1,23 [0,28;5,46]	1,24 [0,27;5,57]	0,00 [-0,02;0,02]	1,0000 [#]	

Subgruppe	IDeg		IGlar		IDeg vs. IGlar				
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert	p-Wert Interaktion
OECD-Land									0,0151*
Ja	3.025	21 (0,7)	3.035	49 (1,6)	0,43 [0,26;0,72]	0,43 [0,25;0,71]	-0,01 [-0,01;-0,00]	0,0010 [#]	
Nein	793	9 (1,1)	784	5 (0,6)	1,78 [0,60;5,29]	1,79 [0,60;5,36]	0,00 [-0,00;0,01]	0,4220 [#]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). *: 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 „Rasse“, „Region 2“, „Region 3“ und „OECD-Land“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Rasse

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.

Region 2

Der Effektschätzer der Subgruppe „USA“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-USA“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nicht-USA“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Region 3

Die Effektschätzer der Subgruppen „Afrika“, „Europa“ und „Nordamerika“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Südamerika“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Südamerika“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Ereigniszahlen in der Subgruppe „Asien“ waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. 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.

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; 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	3.818	37	7.567,51	3.819	74	7.557,69	0,51 [0,31;0,84]	0,0076	
Rasse									0,0083*
Weiß	2.903	22	5.792,93	2.872	64	5.733,27	0,34 [0,19;0,62]	0,0004	
Nicht-weiß	914	15	1.774,45	946	10	1.824,29	1,60 [0,60;4,31]	0,3486	
Region 2									0,0420*
USA	2.595	21	5.260,64	2.606	59	5.267,05	0,36 [0,20;0,66]	0,0010	
Nicht-USA	1.223	16	2.306,87	1.213	15	2.290,64	1,09 [0,45;2,60]	0,8515	
BMI-Kategorie									0,0081*
< 30 kg/m ²	1.272	20	2.475,00	1.227	16	2.377,65	1,24 [0,54;2,83]	0,6130	
≥ 30 kg/m ²	2.539	17	5.079,29	2.588	58	5.174,83	0,30 [0,16;0,57]	0,0003	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Bezüglich der Subgruppenmerkmale „Rasse“, „Region 2“ und „BMI-Kategorie“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Rasse

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.

Region 2

Der Effektschätzer der Subgruppe „USA“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-USA“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nicht-USA“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

BMI-Kategorie

Der Effektschätzer der Subgruppe „ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ “ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „ $< 30 \text{ kg/m}^2$ “ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „ $< 30 \text{ kg/m}^2$ “ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; 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	3.818	187 (4,9)	3.819	252 (6,6)	0,74 [0,62;0,89]	0,73 [0,60;0,89]	-0,02 [-0,03;-0,01]	0,0016 [#]	
Region 2									0,0233*
USA	2.595	137 (5,3)	2.606	207 (7,9)	0,66 [0,54;0,82]	0,65 [0,52;0,81]	-0,03 [-0,04;-0,01]	0,0001 [#]	
Nicht-USA	1.223	50 (4,1)	1.213	45 (3,7)	1,10 [0,74;1,64]	1,11 [0,73;1,67]	0,00 [-0,01;0,02]	0,6759 [#]	
Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L									0,0453*
Nein	665	40 (6,0)	665	36 (5,4)	1,11 [0,72;1,72]	1,12 [0,70;1,78]	0,01 [-0,02;0,03]	0,7233 [#]	
Ja	3.153	147 (4,7)	3.154	216 (6,8)	0,68 [0,56;0,83]	0,67 [0,54;0,83]	-0,02 [-0,03;-0,01]	0,0002 [#]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: 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 „Region 2“ und „Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Region 2

Der Effektschätzer der Subgruppe „USA“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nicht-USA“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nicht-USA“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Reguläres Titrationsziel 4,0-5,0 mmol/L

Der Effektschätzer der Subgruppe „Ja“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Nein“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Nein“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; 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	3.818	280	7.567,51	3.819	472	7.557,69	0,60 [0,48;0,76]	< 0,0001	
Geschlecht									0,0377*
Männlich	2.396	170	4.756,17	2.382	228	4.717,08	0,76 [0,56;1,02]	0,0668	
Weiblich	1.422	110	2.811,35	1.437	244	2.840,61	0,46 [0,32;0,66]	< 0,0001	
Region 2									0,0337*
USA	2.595	197	5.260,64	2.606	381	5.267,05	0,52 [0,40;0,69]	< 0,0001	
Nicht-USA	1.223	83	2.306,87	1.213	91	2.290,64	0,91 [0,59;1,41]	0,6803	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Bezüglich der Subgruppenmerkmale „Geschlecht“ und „Region 2“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Die Effektschätzer der Subgruppen „Männlich“ und „Weiblich“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Region 2

Die Effektschätzer der Subgruppen „USA“ und „Nicht-USA“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; 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	3.818	157 (4,1)	3.819	210 (5,5)	0,75 [0,61;0,92]	0,74 [0,60;0,91]	-0,01 [-0,02;-0,00]	0,0053 [#]	
Kardiovaskuläres Risiko									0,0359*
Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung	3.265	134 (4,1)	3.244	195 (6,0)	0,68 [0,55;0,85]	0,67 [0,53;0,84]	-0,02 [-0,03;-0,01]	0,0004 [#]	
Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen	538	21 (3,9)	567	15 (2,6)	1,48 [0,77;2,83]	1,49 [0,76;2,93]	0,01 [-0,01;0,03]	0,3091 [#]	
Unbekannt	15	2 (13,3)	8	0 (0,0)	Not est.	Not est.	0,13 [-0,04;0,31]	0,3976 [□]	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: 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 „Kardiovaskuläres Risiko“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Der Effektschätzer der Subgruppe „Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung/chronische Nierenerkrankung“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen“ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen“ war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Ereigniszahlen in der Subgruppe „Unbekannt“ waren zu gering, um jedwede belastbare Aussagen zu treffen. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; 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	3.818	226	7.567,51	3.819	328	7.557,69	0,70 [0,55;0,89]	0,0042	
Rasse									0,0280*
Weiß	2.903	157	5.792,93	2.872	263	5.733,27	0,60 [0,45;0,79]	0,0003	
Nicht-weiß	914	69	1.774,45	946	65	1.824,29	1,13 [0,69;1,84]	0,6359	
BMI-Kategorie									0,0456*
< 30 kg/m ²	1.272	83	2.475,00	1.227	81	2.377,65	1,01 [0,66;1,56]	0,9489	
≥ 30 kg/m ²	2.539	143	5.079,29	2.588	247	5.174,83	0,59 [0,44;0,80]	0,0006	
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).									
*: Rechnerische Effektmodifikation im Sinne eines p-Werts < 0,05; N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

Bezüglich der Subgruppenmerkmale „Rasse“ und „BMI-Kategorie“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation.

Rasse

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.

BMI-Kategorie

Der Effektschätzer der Subgruppe „ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ “ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der Subgruppe „ $< 30 \text{ kg/m}^2$ “ nicht. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „ $< 30 \text{ kg/m}^2$ “ war jedoch nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Bezüglich der sonstigen untersuchten Subgruppenmerkmale ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Ergebnisse der in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkte werden in Tabelle 4-109 zusammengefasst.

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDeg vs. IGlar aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)	
Gesamtmortalität	HR: 0,91 [0,75;1,11]; p = 0,3516
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)	
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität	
MACE-3 ^a	HR: 0,91 [0,78;1,06]; p = 0,2091
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	HR: 0,95 [0,68;1,31]; p = 0,7369
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	HR: 0,91 [0,78;1,07]; p = 0,2510
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	MWD: 0,01 [-0,05;0,07]; p = 0,7788
Veränderung der Nierenfunktion	MWD: 0,32 [-0,54;1,17]; p = 0,4697
Verringerung von Nebenwirkungen	
Schwere Hypoglykämien tagsüber	
ADA, EAC-bestätigt	RR: 0,74 [0,60;0,91]; p = 0,0052 Rate Ratio: 0,62 [0,48;0,80]; p = 0,0002
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	RR: 0,74 [0,59;0,94]; p = 0,0133 Rate Ratio: 0,72 [0,55;0,95]; p = 0,0185
Schwere Hypoglykämien nachts	
ADA, EAC-bestätigt	RR: 0,52 [0,35;0,77]; p = 0,0011 Rate Ratio: 0,47 [0,31;0,73]; p = 0,0008
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	RR: 0,56 [0,36;0,87]; p = 0,0112 Rate Ratio: 0,51 [0,31;0,84]; p = 0,0076

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDeg vs. IGLar aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)
Schwere Hypoglykämien gesamt	
ADA, EAC-bestätigt	RR: 0,74 [0,62;0,89]; p = 0,0016 Rate Ratio: 0,60 [0,48;0,76]; p < 0,0001
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	RR: 0,75 [0,61;0,92]; p = 0,0053 Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; p = 0,0042
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,97 [0,92;1,03]; p = 0,3134
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,90 [0,75;1,09]; p = 0,2929
a: Kombiniertes Endpunkt (MACE-3) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“. 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 4-110: 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 4-111: 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 4-112: 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 4-113: 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 4-114: 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 4-115: 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 4-116: 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 4-117: 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 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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 wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische (438 Studienzentren), multinationale (20 Länder), Phase 3b-, Treat-to-target-, Langzeit-Studie EX1250-4080 zum Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec gegenüber der zVT eingeschlossen. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 7.637 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder vordefinierten kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Studie entspricht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden geplant und durchgeführt. Zur Beschreibung der Studie siehe Abschnitt 4.3.1.2.

Die Studie EX1250-4080 ist bezüglich ihres Designs für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt 4.3.1.2) und entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA Verfahrensordnung [5].

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studien- und Endpunktebene für alle Endpunkte als niedrig eingestuft (siehe Anhang 4-F). In der Studie EX1250-4080 wurde zudem für die Bewertung von schweren Hypoglykämien und bestimmten kardiovaskulären Ereignissen ein unabhängiges, externes und verblindetes EAC eingesetzt. Durch den Zugriff auf alle relevanten Studiendokumente konnte eine sehr hohe Validität für diese Endpunkte erzielt werden. Die Grundlage für „Schwere Hypoglykämien nächtlich“ war die gleiche Operationalisierung wie von „Schweren Hypoglykämien“ (siehe oben), jedoch nur im in allen Insulin degludec-Studien a priori definierten Zeitraum von 00:01-05:59 Uhr (beide Erhebungszeiten inklusive). Der gewählte Zeitraum von 00:01-05:59 Uhr (beide Erhebungszeiten inklusive) stellt einen klar definierten, vor allem 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).

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Es wurden nur valide und patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Für alle Endpunkte wurde eine adäquate Operationalisierung umgesetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die Robustheit der Ergebnisse der dargestellten Endpunkte wurde in Sensitivitätsanalysen bestätigt. Aus den durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise darauf, dass die für die Gesamtpopulation 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 bietet die Studie EX1250-4080 eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Aufgrund der Größe (7.637 randomisierte Patienten in 438 Studienzentren) und Dauer (mediane Beobachtungsdauer knapp 2 Jahre) der Studie sowie konsistenter Ergebnisse für untersuchte Endpunkte und Subgruppen werden für statistisch signifikante Ergebnisse Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Von den insgesamt 7.637 randomisierten Studienteilnehmern der Studie EX-1250-4080 (FAS) entfiel mit 80,5 % die Mehrheit auf EU-Länder und Nordamerika. Es wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsstandard in diesen Ländern prinzipiell vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext ist. Ferner setzt sich die Patientenpopulation aus Patienten mehrheitlich kaukasischer Herkunft zusammen (75,6 %).

Zur weiteren 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

- Ethnie (Hispanisch oder lateinamerikanisch vs. Nicht Hispanisch oder lateinamerikanisch vs. Unbekannt)
- Rasse (weiß vs. nicht-weiß)
- OECD-Land (ja vs. nein)
- Region 1 (Europa vs. Nicht-Europa)
- Region 2 (USA vs. Nicht-USA)
- Region 3 (Afrika vs. Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Südamerika)

Hierdurch wurden sowohl ethnische (Ethnie, Rasse) als auch rein regionale (Region 1-3) und versorgungsbezogene bzw. politische (OECD-Land) Aspekte berücksichtigt, sodass eine multidimensionale Überprüfung der Übertragbarkeit erfolgte.

Im Rahmen der IQWiG Leitlinienrecherche für die DMP Diabetes Typ 1 [41] und Diabetes Typ 2 [42] 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 [78]. 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 [79]. 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 (im Sinne statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschiede bei entgegengesetzter Effektrichtung), 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 4-119 werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß gegenüber der zVT *Insulin + SoC* zusammenfasst (siehe auch 4.3.1.1.4).

Tabelle 4-119: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt für das vorliegende Anwendungsgebiet C bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDeg vs. zVT aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)			
Gesamt mortalität	HR: 0,91 [0,75;1,11]; p = 0,3516	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidity)			
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidity			
MACE-3 ^a	HR: 0,91 [0,78;1,06]; p = 0,2091	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	HR: 0,95 [0,68;1,31]; p = 0,7369	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	HR: 0,91 [0,78;1,07]; p = 0,2510	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	MWD: 0,01 [-0,05;0,07]; p = 0,7788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Veränderung der Nierenfunktion	MWD: 0,32 [-0,54;1,17]; p = 0,4697	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verringerung von Nebenwirkungen			
Schwere Hypoglykämien tagsüber			
ADA, EAC-bestätigt	RR: 0,74 [0,60;0,91]; p = 0,0052 Rate Ratio: 0,62 [0,48;0,80]; p = 0,0002	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	RR: 0,74 [0,59;0,94]; p = 0,0133 Rate Ratio: 0,72 [0,55;0,95]; p = 0,0185	geringer Zusatznutzen	Beleg

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

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDeg vs. zVT aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Schwere Hypoglykämien nächtlich			
ADA, EAC-bestätigt	RR: 0,52 [0,35;0,77]; p = 0,0011 Rate Ratio: 0,47 [0,31;0,73]; p = 0,0008	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	RR: 0,56 [0,36;0,87]; p = 0,0112 Rate Ratio: 0,51 [0,31;0,84]; p = 0,0076	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Schwere Hypoglykämien gesamt			
ADA, EAC-bestätigt	RR: 0,74 [0,62;0,89]; p = 0,0016 Rate Ratio: 0,60 [0,48;0,76]; p < 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	RR: 0,75 [0,61;0,92]; p = 0,0053 Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; p = 0,0042	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,97 [0,92;1,03]; p = 0,3134	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,90 [0,75;1,09]; p = 0,2929	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
a: Kombiniertes Endpunkt (MACE-3) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“.			
Statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind fett hervorgehoben. Darstellung von Hedges' g nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.			

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

- Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber:
RR: 0,74 [0,60;0,91]; $p = 0,0052$ bzw. Rate Ratio: 0,62 [0,48;0,80]; $p = 0,0002$
- Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber:
RR: 0,74 [0,59;0,94]; $p = 0,0133$ bzw. Rate Ratio: 0,72 [0,55;0,95]; $p = 0,0185$
- Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich:
RR: 0,52 [0,35;0,77]; $p = 0,0011$ bzw. Rate Ratio: 0,47 [0,31;0,73]; $p = 0,0008$
- Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich:
RR: 0,56 [0,36;0,87]; $p = 0,0112$ bzw. Rate Ratio: 0,51 [0,31;0,84]; $p = 0,0076$
- Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt:
RR: 0,74 [0,62;0,89]; $p = 0,0016$ bzw. Rate Ratio: 0,60 [0,48;0,76]; $p < 0,0001$
- Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt:
RR: 0,75 [0,61;0,92]; $p = 0,0053$ bzw. Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; $p = 0,0042$

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.

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

Benötigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin, um eine adäquate Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von diabetischen Folgekomplikationen zu erreichen, ist diese Insulintherapie alternativlos. Eine adäquate Blutzuckereinstellung 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“ [80]. Dabei sind **schwere Hypoglykämien** 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. Grundsätzlich schwächt jede stattgefundene Hypoglykämie die physiologische Gegenregulation und kann in der Folge zu einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung führen, durch die sich das Risiko, in Zukunft weitere Hypoglykämien zu erleiden, um ein Vielfaches erhöht. 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 3C, Abschnitt 3.2.2).

Unter Insulin degludec wurden bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der Studie EX1250-4080 sowohl das Risiko, mindestens eine schwere Hypoglykämie zu erleiden (Relatives Risiko, RR), als auch die Ereignisrate für **rezidivierende schwere Hypoglykämien** (Rate Ratio) im Vergleich zur zVT statistisch signifikant verringert. Dieser positive Effekt von Insulin degludec zeigte sich für alle Ereignisse unabhängig von der Tageszeit („Schwere Hypoglykämien gesamt“, „Schwere Hypoglykämien tagsüber“ und „Schwere Hypoglykämien nächtlich“). Besonders wichtig ist dabei die Reduktion von **nächtlichen schweren Hypoglykämien**. Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann dieser in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden, die einen Übergang in eine schwere Hypoglykämie verhindern. Im Gegensatz dazu ist der Patient bei einer nächtlich auftretenden Hypoglykämie dieser praktisch ausgeliefert und hat keine Möglichkeit, 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. Schwere nächtliche Hypoglykämien können in Folge von Herzrhythmusstörungen zum Tod führen. Vor allem nachts erhöhen auch asymptomatische Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Arrhythmie-Raten, insbesondere ventrikuläre Rhythmusstörungen [26, 33] (für Details siehe Modul 3C, Abschnitt 3.2.2). 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 [27] und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen [28, 29]. Um die Sicherheit eines lang wirksamen Basalinsulins mit Hinblick auf die Nebenwirkung „Hypoglykämie“ zu untersuchen, ist daher das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien besonders zu berücksichtigen. (für Details siehe Modul 3C, 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“ [13].

Die **Reduktion schwerer (rezidivierender) Hypoglykämien (tagsüber, nächtlich und gesamt) bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung** in der Studie EX1250-4080 stellt gemäß AM-NutzenV [4] eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar. Diese für Insulin degludec im Vergleich zur zVT vorteilhaften Hypoglykämie-Ergebnisse bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zeigen sich konsistent für alle zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Operationalisierungen und alle betrachteten Effektmaße.

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

Somit ergibt sich in der **Gesamtschau** aufgrund der besonderen Güte der zugrunde gelegten Studie EX1250-4080 für Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.4.1) ein **Beleg 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 4-120: 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 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse	Beleg 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 2005²⁶, Molenberghs 2010²⁷). 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 2006²⁸) 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 2006²⁹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

²⁶ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁷ 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.

²⁸ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁹ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-121: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Studienbericht	Studienregistereintrag	Publikation
EX1250-4080	[1]	[44-49]	[50-54]

Studien- und anwendungsgebiet übergreifende Sammlung aller für die vorliegende Nutzenbewertung post-hoc durchgeführten Analysen inkl. Subgruppenanalysen: [81]

4.7 Referenzliste

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

1. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: EX1250-4080 - A trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events; Trial Phase: 3b (DEVOTE). 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-130/131. 2017.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 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: EX1250-4080 - Appendix 16.1.13 Special committee documents. 2017.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.

14. Food and Drug Administration, CDER. Standardized Definitions for Endpoint Events in Cardiovascular Trials: Draft Recommendations (09-November-2012). 2012.
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 Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-03. Version 1.1. Stand: 26.2.2009. 2009. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04. Version 1.0. Stand: 15.12.2005. 2005. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
18. Food and Drug Administration. Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late-Stage Premarket and Postapproval Clinical Investigations. Guidance for Industry. 2012.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Clayton D, Woo V, Yale JF. Hypoglycemia. Can J Diabetes. 2013;37 Suppl 1:S69-71.
23. 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.
24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Brunton SA. Nocturnal hypoglycemia: answering the challenge with long-acting insulin analogs. *MedGenMed : Medscape general medicine*. 2007;9(2):38. Epub 2007/10/24.
30. 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.
31. 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.
32. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoRapid® (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
33. Graveling AJ, Frier BM. The risks of nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:30-9.
34. 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.
35. 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.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-075. 2014.
37. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-76.
38. 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.
39. 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.
40. 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.

41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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 (DEVOTE). Study results. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01959529>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
45. 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 (DEVOTE). Study details. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959529>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
46. 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. 2018. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/03/004505>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
47. 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 DEVOTE. NCT01959529. 2017. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01959529>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
48. 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. Results. 2017. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002371-17/results>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
49. 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. 2017. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002371-17>. Aufgerufen am: 25.09.2018.
50. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia*. 2018;61(1):48-57.
51. Theilgaard H, Møllerup I, Helmark IC, Endahl L, Hoskin S, Hvelplund A, et al. Developing, Planning and Conducting an Interim Analysis: Lessons From the

- DEVOTE Cardiovascular Outcomes Trial (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events). *Therapeutic innovation & regulatory science*. 2018;2168479018776943.
52. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018;61(1):58-65.
53. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Design of DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) - DEVOTE 1. *Am Heart J*. 2016;179:175-83. Epub 2016/09/07.
54. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(8):723-32.
55. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: EX1250-4080 - Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 2017.
56. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Stand 12.2008. 2008. Adresse: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>. Aufgerufen am: 03.09.2018.
57. Food and Drug Administration. Guidance for Clinical Trial Sponsors. Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees 2006. Adresse: <https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm127073.pdf>. Aufgerufen am: 03.09.2018.
58. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80. Epub 21.
59. 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.
60. 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.
61. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(3):408-16.
62. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*. 2014;37(12):3235-43.
63. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve

- people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):386-94.
64. 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.
65. European Medicines Agency. Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function. 2016. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-reduced-kidney-function_en.pdf. Aufgerufen am: 22.11.2018.
66. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome.* 2017;9:25.
67. Garber AJ. Attenuating cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *American family physician.* 2000;62(12):2633-42, 45-6.
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid. 2017. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid_Rapid-Report_V1-0.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
69. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. 2004. Adresse: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Alter_2004.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.

76. 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 V Anlage 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.
77. 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 – Saxagliptin 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2795/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
78. 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.
79. Mattke S, Kelley E, Scherer P, Hurst J, Lapetra MLG, HCQI Expert Group Members. Health Care Quality Indicators Project: Initial Indicators Report, OECD Health Working Papers, No. 22, OECD Publishing, Paris. 2006. Adresse: https://www.oecd-ilibrary.org/health-care-quality-indicators-project_5l9t19p99tmv.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpaper%2F481685177056&mimeType=pdf. Aufgerufen am: 12.09.2018.
80. 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.
81. 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 ³⁰] – 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

³⁰ 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.

12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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. Sep. 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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	04. Sep. 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)	
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. Sep. 2018	
Zeitsegment	1974 bis 31. Aug. 2018	
Suchfilter	Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Tresiba.ti,ab.	33
2	siba.ti,ab.	87
3	Degludec.ti,ab.	1.015
4	Ideg.ti,ab.	480
5	exp insulin degludec/	1.163
6	(NN1250 OR "NN 1250" OR NN-1250 OR 844439-96-9 OR "insulin 454" OR insulin454 OR insulin-454 OR "NNC 0100-0454" OR "NNC 0100 0454" OR "NNC0100 0454" OR NNC01000454).af.	881
7	or/1-6	1.473
8	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.562.516
9	7 and 8	516

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	04. Sep. 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. Sep. 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. Sep. 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. Sep. 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. Sep. 2018
Suchstrategie (1)	?siba [Active Substance] oder ideg [Active Substance] oder ?degludec [Active Substance] oder NN?1250 [Active Substance] oder 844439-96-9 [Active Substance] oder ?454 [Active Substance]
Treffer (1)	36
Suchstrategie (2)	?siba [Product Name/Code] oder ideg [Product Name/Code] oder ?degludec [Product Name/Code] oder NN?1250 [Product Name/Code] oder 844439-96-9 [Product Name/Code] oder ?454 [Product Name/Code]
Treffer (2)	34
Suchstrategie (3)	?siba [Title] oder ideg [Title] oder ?degludec [Title] oder NN?1250 [Title] oder 844439-96-9 [Title] oder ?454 [Title]
Treffer (3)	35
Treffer (1-3) nach Ausschluss der Duplikate	38

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Anonym. [New freedoms in insulin therapy]. MMW Fortschr Med. 2015;157(3):64. Epub 2015/03/07.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
2	Ajjan RA. Glycaemic studies: Food for thought and fuel for debate. Diabetes and Vascular Disease Research. 2017;14(5):379-80.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
3	Aso et al. Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic control and daily fasting blood glucose variability in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes: i'D GOT trial. Diabetes research and clinical practice. 2017. Vol 130 (). 237-243.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	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.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
10	Rosenstock et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. Diabetes Care. 2018. Vol (). .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	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
12	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. Clinical Diabetes. 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 Type 2 Diabetes. NCT03336528. Adresse:	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336528 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
007	clinicaltrials.gov. Insulin Degludec for the Management of Patient With Recurrent Diabetic Ketoacidosis. NCT03001323. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001323 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
008	clinicaltrials.gov. Effects of Shifting From Twice Daily Insulin Glargine or Detemir to Once Daily Insulin Degludec in Type 1 Diabetes. NCT02360254. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02360254 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
009	clinicaltrials.gov. Investigating the Safety and Effectiveness of Insulin Degludec in a Real World Population With Type 1 and 2 Diabetes Mellitus. NCT02392117. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392117 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
010	clinicaltrials.gov. Reducing the Risk of Metabolic Decompensation in Diabetic Adolescents by Supervised School Administration of Insulin. NCT03400501. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03400501 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine 300 Units/mL in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Treated With Basal Insulin With or Without Oral Antidiabetic Drugs. NCT03078478. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078478 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. Sensor-augmented Pump Versus Multiple Daily Injections With Degludec as Basal Insulin for Insulin Therapy in Type 1 Diabetes. NCT03557892. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03557892 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. Effect of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine on Glycemic Variability in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02680457. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02680457 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
014	clinicaltrials.gov. A Trial 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 Safety and Efficacy in Patients With Diabetes Mellitus in Routine	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Clinical Practice in India. NCT02117622. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117622 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
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
026	clinicaltrials.gov. Investigation of Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulation of Insulin Degludec in Male Subjects	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	With Type 1 Diabetes. NCT01865318. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865318 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	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 Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, With or Without OADs in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT02030600. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030600 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
032	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
033	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
034	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
035	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
036	clinicaltrials.gov. A Study of the Effectiveness of Xultophy® (Insulin Degludec/Liraglutide) in an Adult Real-world Population With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02754817. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754817 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
037	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
038	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
039	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
040	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
041	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
042	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
043	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
044	clinicaltrials.gov. Comparison of Two Identical NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. NCT01193387. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193387 . Aufgerufen am:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
045	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy, Patient-reported Outcomes and Safety of Insulin Degludec 200 U/mL vs Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Requiring High-dose Insulin. NCT01570751. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570751 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
046	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
047	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
048	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
049	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
050	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
051	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
052	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
053	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
054	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
055	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
056	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01059799. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059799 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
057	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
058	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
059	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
060	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
061	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
062	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
063	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
064	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
065	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
066	clinicaltrials.gov. Comparison of Hypoglycaemic Response Between NN1250 and Insulin Glargine in Type 1 Diabetics. NCT01002768.	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002768 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
067	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
068	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
069	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
070	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
071	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
072	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart With/Without Metformin and With/Without Pioglitazone in Type 2 Diabetes. NCT00972283. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972283 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
073	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
074	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
075	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
076	clinicaltrials.gov. Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. NCT01006291. Adresse:	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006291 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
077	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
078	clinicaltrials.gov. A Trial Assessing Changes in Blood Sugar and the Number of Periods Where Supplementation of Carbohydrate is Needed to Treat Low Blood Sugar, During Two Different Treatment Regimens of NN1250 in Type 1 Diabetics. NCT00964964. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964964 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
079	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
080	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
081	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
082	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
083	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
084	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
085	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
086	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
087	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
088	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
089	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
090	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
091	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
092	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
093	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
094	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
095	clinicaltrials.gov. Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of	A3, Vergleichstherapie

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	nicht erfüllt
096	clinicaltrials.gov. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Different Dose Adjustment Regimens for Insulin Degludec/Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Previously Treated With Insulin Glargine. NCT01680341. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680341 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
097	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
098	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
099	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
100	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
101	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
102	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
103	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
104	clinicaltrials.gov. Comparing Efficacy and Safety of Insulin	A2, Intervention nicht

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	erfüllt
105	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial Comparing Glycaemic Control and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Insulin Glargine (IGlar) as add-on Therapy to SGLT2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02773368. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02773368 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
106	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
107	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
108	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
109	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
110	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
111	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
112	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:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
113	clinicaltrials.gov. Research Study Comparing a New Medicine "Fast-acting Insulin Aspart" to Another Already Available Medicine "NovoRapid"/"NovoLog" in People With Type 2 Diabetes. NCT03268005. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268005 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
114	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
115	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
116	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
117	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
118	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
119	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
120	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
121	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
122	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
123	clinicaltrials.gov. Comparison of NN5401 Versus Biphasic Insulin Aspart 30 on a Twice Daily Regimen in Subjects With Type 2	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Diabetes Mellitus. NCT00842361. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842361 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
124	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered NNC0148-0287 (Insulin 287) in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT02148861. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02148861 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
125	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
126	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
127	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
128	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
129	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
130	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
131	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
132	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
133	clinicaltrials.gov. Impact on the Oxidative Stress of the Different Analogues of Insulin in People With Type 1 Diabetes. (Ineox Study).	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT03328845. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328845 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. Treatment of Chronic Frontal Sinusitis by a Simple Technique Using Dilation Balloons. NCT02509663. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509663 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
135	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
136	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
137	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
138	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
139	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
140	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
141	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
142	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
143	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
144	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
145	clinicaltrials.gov. Starter Kit Study in Insulin naïve Patients. NCT03365180. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365180 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
146	clinicaltrials.gov. Transcranial Magnetic Stimulation for Epilepsy. NCT02757547. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757547 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
147	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
148	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
149	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
150	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
151	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
152	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
153	clinicaltrials.gov. Prandial Insulin Dosing in Hospitalized Patients. NCT01101867. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101867 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
154	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
155	clinicaltrials.gov. Artemether-Lumefantrine Clinical Effectiveness Study. NCT01599000. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599000 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
156	clinicaltrials.gov. Comparison of Day and Night Closed-loop With Faster-acting Insulin Aspart With Insulin Aspart. NCT03579615. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579615 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
157	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
158	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
159	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
160	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
161	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
162	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
163	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
164	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
165	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	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Study. NCT03143816. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143816 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
166	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-acting Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02933853. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933853 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
167	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
168	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
169	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
170	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
171	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
172	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
173	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
174	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
175	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.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT02089451. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089451 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
176	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of FIAsp in Children, Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. NCT02035371. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035371 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
177	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
178	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
179	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
180	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
181	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
182	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
183	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
184	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
185	clinicaltrials.gov. A Randomised Trial Evaluating Continuous Subcutaneous Infusion of Formulations of NN1218 and NovoLog® in	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01682902. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682902 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
186	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Insulin Aspart in Type 2 Diabetes. NCT01649570. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649570 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
187	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
188	clinicaltrials.gov. Cardiac Surgery Neuroprotection Study in Elders. NCT01561378. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561378 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
189	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
190	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
191	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
192	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
193	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
194	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
195	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
196	clinicaltrials.gov. Investigation of the Impact of Different Application Volumes of Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes.	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT01399346. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399346 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
197	clinicaltrials.gov. Carbohydrate Consumption as a Factor in Aspart Dosing. NCT01333514. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333514 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
198	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
199	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
200	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
201	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
202	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
203	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
204	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
205	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
206	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:	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663624 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
207	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Aspart Produced by the NN2000 Process to the Current Process in Type 1 Diabetes. NCT00604656. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00604656 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
208	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
209	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
210	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
211	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
212	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
213	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
214	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
215	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
216	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
217	clinicaltrials.gov. Comparison of SAR341402 to NovoLog/NovoRapid in Adult Patients With Diabetes Mellitus Also Using Insulin Glargine. NCT03211858. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03211858 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
218	clinicaltrials.gov. A Trial to Evaluate the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of BioChaperone® Insulin Lispro, Fiasp® and NovoRapid® Delivered by an Insulin Pump. NCT03179332. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179332 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
219	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
220	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
221	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
222	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
223	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
224	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
225	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
226	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
227	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
228	clinicaltrials.gov. Bioequivalence of Two Formulations of Biphasic Insulin Aspart 70 in Healthy Subjects. NCT01527656. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527656 . Aufgerufen am:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
229	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
230	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
231	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
232	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
233	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
234	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
235	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
236	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
237	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
238	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
239	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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
240	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Basal-bolus Therapy, Comparing Stepwise Addition of Insulin Aspart Versus Complete Basal-bolus Regimen. NCT01165684. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165684 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
241	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
242	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
243	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
244	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
245	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
246	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
247	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
248	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
249	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
250	clinicaltrials.gov. Management of Diabetes in the Emergency Room:	A2, Intervention nicht

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	a Randomized Trial of an Insulin Protocol.. NCT00591227. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00591227 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	erfüllt
251	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Detemir and Insulin Aspart in 2 Separate Injections Twice Daily to Extemporaneous Mixing Injection Regimen Twice Daily - The Paediatric Mixing Trial. NCT00542620. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00542620 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
252	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
253	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
254	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
255	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
256	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
257	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
258	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
259	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
260	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
261	clinicaltrials.gov. Insulin Aspart vs. Insulin Lispro vs. Regular	A1,

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Insulin in Paediatric Population. NCT00071448. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071448 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	Patientenpopulation nicht erfüllt
262	clinicaltrials.gov. The Insulin-Only Bionic Pancreas Bridging Study. NCT03565666. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565666 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
263	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
264	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
265	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
266	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
267	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
268	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
269	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
270	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
271	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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
272	clinicaltrials.gov. Investigating Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 50 Twice Daily Versus Biphasic Human Insulin 50 Twice Daily Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01892020. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892020 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
273	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
274	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
275	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
276	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
277	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
278	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
279	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
280	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
281	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:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
282	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
283	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
284	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
285	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
286	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
287	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
288	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
289	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
290	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
291	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
292	clinicaltrials.gov. Long Term Safety and Efficacy of Biphasic Insulin	A5, Studientypen

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01527539. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527539 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
293	clinicaltrials.gov. Glycaemic Control of Biphasic Insulin Aspart 70 and 30 in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT01526980. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526980 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
294	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
295	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
296	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
297	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
298	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
299	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
300	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
301	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
302	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:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	04.09.2018.	
303	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
304	clinicaltrials.gov. Long Term Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Juveniles With Type 1 Diabetes. NCT01486381. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486381 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
305	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
306	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
307	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
308	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
309	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
310	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
311	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
312	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
313	clinicaltrials.gov. Comparison of Two Biphasic Insulin Aspart 30 Treatment Regimens in Subjects With Type 2 Diabetes Not	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Achieving HbA1c Treatment Targets on OADs Alone. NCT01215435. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215435 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
314	clinicaltrials.gov. Comparison of Insulin Glargine/Insulin Glulisine Regimen to Insulin Aspart/Insulin Aspart Protamine 30/70 in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (T2DM). NCT01212913. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212913 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
315	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
316	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
317	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
318	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
319	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
320	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
321	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
322	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
323	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
324	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
325	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
326	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
327	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
328	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
329	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
330	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
331	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
332	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
333	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
334	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
335	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
336	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
337	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
338	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
339	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
340	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
341	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
342	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
343	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
344	clinicaltrials.gov. Effect of Insulin Glulisine Compared to Insulin Aspart and Insulin Lispro When Administered by Continuous	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	nicht erfüllt
345	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
346	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
347	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
348	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 FlexPen® in Insulin Naive Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00600366. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600366 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
349	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
350	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
351	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
352	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
353	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
354	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
355	clinicaltrials.gov. Effect of Insulin Detemir on Use of Energy in Type 1 Diabetes. NCT00509925. Adresse:	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509925 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
356	clinicaltrials.gov. Self-control Trial to Evaluate the Remission Rate in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients After Treatment With Insulin Aspart. NCT00494988. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494988 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
357	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
358	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
359	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
360	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
361	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
362	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
363	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
364	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
365	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..	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT00184626. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184626 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
366	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
367	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
368	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
369	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
370	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
371	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
372	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
373	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
374	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
375	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
376	clinicaltrials.gov. Comparison of Biphasic Insulin Aspart 70/30 With Anti-Diabetic Drugs in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00097279. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097279 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
377	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
378	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
379	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
380	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
381	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
382	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
383	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
384	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	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	multicentre study. EUCTR2005-000077-22-IT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000077-22-IT . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
385	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
386	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
387	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
388	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
389	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
390	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
391	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
392	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 .	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	011399-31-NL. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
393	ICTRP WHO. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. EUCTR2008-008306-43-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008306-43-DE . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
394	ICTRP WHO. A randomized phase II study of progression free survival comparing gemcitabine (1250 mg/m2 infusion) versus carboplatin (AUC5 infusion) plus alimta (500 mg/m2 infusion) as first-line chemotherapy in elderly patients with locally advanced (stage IIb) 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
395	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
396	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
397	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
398	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
399	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. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005771-10-GB .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	005771-10-GB. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
400	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
401	ICTRP WHO. A 26-week, randomised, open-labelled, two-arm, parallel-group, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) twice daily (BID) with biphasic insulin aspart (BIAsp) 30 BID, with or without metformin, with or without DPP-4 inhibitor, with or without pioglitazone in subjects with type 2 diabetes in inadequate glycaemic control on once or twice daily premixed or self-mixed insulin regimen with or without OADs. EUCTR2008-005768-15-SE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005768-15-SE . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
402	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
403	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
404	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
405	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
406	ICTRP WHO. An extension trial to NN1250-3585 investigating safety and efficacy of NN1250 compared to insulin detemir in	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	subjects with type 1 diabetes mellitus in a basal/bolus treatment regimen - BEGIN™: BB T1. EUCTR2009-015721-36-FI. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015721-36-FI . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
407	ICTRP WHO. A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes. EUCTR2009-011271-78-AT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011271-78-AT . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
408	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
409	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
410	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
411	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
412	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
413	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	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	
414	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
415	ICTRP WHO. 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 - DUAL I. EUCTR2010-021560-15-GB. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021560-15-GB . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
416	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
417	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
418	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
419	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
420	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 .	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	001250-40-IE. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
421	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
422	ICTRP WHO. A Single Center, Randomized, Double-Blind, Single-Dose, 2-Way Crossover, Dose Escalation Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PX811019 Compared with triethylenetetramine dihydrochloride in Normal Healthy Volunteers. ACTRN12612000738820. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000738820 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
423	ICTRP WHO. A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin ± treatment with metformin, ± pioglitazone in subjects with type 2 diabetes currently treated with insulin qualifying for intensified treatment.. EUCTR2008-005777-35-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005777-35-DE . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
424	ICTRP WHO. An extension trial to NN1250-3582 comparing safety and efficacy of NN1250 and insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin ± OADs in type 2 diabetes - BEGIN™: BB. EUCTR2009-015816-17-IE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015816-17-IE . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
425	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
426	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
427	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
428	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	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	7. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
429	ICTRP WHO. A Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIc 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
430	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
431	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
432	ICTRP WHO. Teriparatidi perinnöllisen osteoporoosin hoidossa - Kahden vuoden interventiotutkimus 18-70-vuotiailla naisilla ja miehillä, jotka sairastavat autosomaalisesti dominantisti periytyvää, vähentyneeseen luunmuodostukseen liittyvää osteoporoosia. EUCTR2010-019297-32-FI. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019297-32-FI . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
433	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
434	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
435	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
436	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.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT00002235. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002235 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
437	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
438	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
439	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
440	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
441	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
442	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
443	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
444	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
445	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
446	ICTRP WHO. A Trial of Infant Flow Biphase Nasal Continuous Airway Pressure (NCPAP) Versus Infant Flow NCPAP for the	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Facilitation of Extubation in Infants <= 1250 Grams. NCT00308789. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00308789 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
447	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/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00426452 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
448	ICTRP WHO. A Trial to Test for Bioequivalence Between NN1045 and NN5401 in Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01455142. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455142 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
449	ICTRP WHO. A Comparison Between Two Formulations of NN5401 in Healthy Subjects. NCT01125553. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01125553 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
450	ICTRP WHO. Pilot Trial of Surfactant Booster Prophylaxis For Ventilated Preterm Neonates. NCT00208039. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00208039 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
451	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/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00312663 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
452	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/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141284 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
453	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/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00964964 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
454	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/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865292 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
455	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/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868555 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
456	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
457	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
458	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
459	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
460	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
461	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
462	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
463	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
464	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
465	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
466	ICTRP WHO. A study in patients eligible for Calcium and Vitamin	A2, Intervention nicht

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	erfüllt
467	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
468	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
469	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
470	ICTRP WHO. Comparison of Two NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. NCT00966368. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00966368 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
471	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
472	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
473	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
474	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
475	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
476	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
477	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
478	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
479	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
480	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
481	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
482	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
483	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
484	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
485	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
486	ICTRP WHO. Randomized phase III trial comparing adjuvant S-1 to capecitabine in stage III colorectal cancer (JCOG0910, CRC Adj-CAPS). JPRN-UMIN000003272. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003272 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
487	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
488	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
489	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
490	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
491	ICTRP WHO. Early Surfactant to Reduce Use of Mechanical Breathing in Low Birth Weight Infants. NCT00005774. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005774 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
492	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
493	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
494	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
495	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
496	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 .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	UMIN000012358. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
497	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
498	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
499	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
500	ICTRP WHO. Insulin Deguldec versus Glargine Once in Tochigi. JPRN-UMIN000011827. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011827 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
501	ICTRP WHO. The effects of insulin Degludec on glucose fluctuation in patients with type 1 diabetes. JPRN-UMIN000012198. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012198 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
502	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
503	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
504	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
505	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
506	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
507	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
508	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
509	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
510	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
511	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
512	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
513	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
514	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
515	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
516	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
517	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
518	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
519	ICTRP WHO. Jikei-Evaluation of basal insulin analogue on (nocturnal) glycemic variability with continuous glucose monitoring -existing basal insulin analogue versus Tresiba ; insulin degludec - a new basal insulin analogue, in basal-bolus treatment in type 1 diabetes-. JPRN-UMIN000013817. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013817 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
520	ICTRP WHO. Jikei-Evaluation of basal insulin analogue on (nocturnal) glycemic variability with continuous glucose monitoring -existing basal insulin analogue versus Tresiba ; insulin degludec - a new basal insulin analogue, in basal-bolus treatment in type 2 diabetes-. JPRN-UMIN000013818. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013818 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
521	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
522	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
523	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
524	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
525	ICTRP WHO. DUAL™VII - Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs. basal-bolus therapy. EUCTR2014-003621-18-HU. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003621-18-HU . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
526	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
527	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
528	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
529	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
530	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
531	ICTRP WHO. Insulin Degludec / 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
532	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
533	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
534	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
535	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
536	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
537	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
538	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
539	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
540	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
541	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
542	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
543	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
544	ICTRP WHO. The efficacy and the safety of the new long-acting	A7, Publikationstyp

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	insulin in patient with diabetes. JPRN-UMIN000020521. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020521 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	trifft nicht zu
545	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
546	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
547	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
548	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
549	ICTRP WHO. Efficacy and safety of thrice-weekly insulin degludec in elderly patients with type 2 diabetes. JPRN-UMIN000022239. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022239 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
550	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
551	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
552	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
553	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 .	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	005357-12-ES. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
554	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
555	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
556	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
557	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
558	ICTRP WHO. In Hiroshima, Tresiba (Insulin Degludec) Effect and Safty in Diabetes study. JPRN-UMIN000011037. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011037 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
559	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
560	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
561	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
562	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
563	ICTRP WHO. Study of Gemcitabine-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab in the First-Line Treatment of Patients With Locally	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	erfüllt
564	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
565	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
566	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
567	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
568	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
569	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
570	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
571	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
572	ICTRP WHO. Comparison of NN5401 Versus Biphasic Insulin Aspart 30 on a Twice Daily Regimen in Subjects With Type 2	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Diabetes Mellitus. NCT00842361. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842361 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
573	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
574	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
575	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
576	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-SK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022304-50-SK . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
577	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
578	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
579	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
580	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
581	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.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	
582	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
583	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
584	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
585	ICTRP WHO. Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT00611884. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00611884 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
586	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
587	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
588	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
589	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
590	ICTRP WHO. Comparison of NN1250 Versus Insulin Detemir, Both Combined With Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes.	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT00841087. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00841087 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
591	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
592	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
593	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
594	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
595	ICTRP WHO. The Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes of Different Race and/or Ethnic Origin. NCT01043510. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01043510 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
596	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
597	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
598	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
599	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
600	ICTRP WHO. Effect of NN5401 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes. NCT01051102. Adresse:	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01051102 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
601	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
602	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
603	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
604	ICTRP WHO. Randomized crossover multi-facility joint comparative test to evaluate the effect on type 1 diabetic patient's blood glucose fluctuation due to difference in long-acting insulin (Insulin Degludec vs Insulin Glargine U300). JPRN-UMIN000029630. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029630 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
605	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
606	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
607	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
608	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
609	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
610	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 .	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.09.2018.	
611	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
612	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
613	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
614	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
615	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
616	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
617	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
618	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
619	ICTRP WHO. Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart and BAsp 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
620	ICTRP WHO. antiplatelet effects of garlic. IRCT2012073110453N1. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201207311	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	0453N1. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
621	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
622	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
623	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
624	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
625	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
626	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
627	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
628	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
629 ^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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
630	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
631	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
632	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
633	ICTRP WHO. Non-interventional, Post Marketing Surveillance Study of Xultophy™ (Insulin Degludec/Liraglutide) to Evaluate Long Term Safety and Efficacy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in India. NCT03070704. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070704 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
634	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
635	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
636	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
637	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
638	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 .	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.09.2018.	
639	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
640	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
641	ICTRP WHO. A Non-interventional, Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Tresiba® (Insulin Degludec) to Evaluate Long Term Safety and Efficacy in Patients With Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in India. NCT02117622. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117622 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
642	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
643	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
644	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
645	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
646	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
647	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
648	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	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	(HPV) Negative, Squamous Cell Carcinoma Larynx. NCT02207439. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207439 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
649	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
650 ^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
651	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
652	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
653	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
654	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
655	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
656	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
657	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-	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	000878-38-BG. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
658	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
659	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
660	ICTRP WHO. Treatment optimisation trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD.. ACTRN12617000087358. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000087358 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
661	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
662	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
663	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
664	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
665	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
666	ICTRP WHO. Comparison of NN1250 with insulin glargine in type 2 diabetes. CTRI/2009/091/000804. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000804 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
667 ^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
668	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
669	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
670	ICTRP WHO. Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Ryzodeg™ (Insulin Degludec/Insulin Aspart) in Patients With Diabetes Mellitus in Routine Clinical Practice in India. NCT02230618. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02230618 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
671	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
672	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
673	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
674	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
675	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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000478 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
676	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
677	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
678	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
679	ICTRP WHO. Comparison of NN1250 with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes never treated with insulin. CTRI/2010/091/000024. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000024 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
680	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
681	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
682	ICTRP WHO. Maintaining temperature of clinically well low birth weight babies in a low cost incubator – 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
683	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
684	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
685	ICTRP WHO. The study will be conducted to monitor safety and compare the bioavailability of Capecitabine 500 mg tablets of Sun	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	erfüllt
686	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
687	ICTRP WHO. Treatment of Chronic Frontal Sinusitis by a Simple Technique Using Dilation Balloons. NCT02509663. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02509663 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
688	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
689	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
690	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
691	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
692	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
693	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
694	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
695	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
696	ICTRP WHO. A clinical trial to study the bioequivalence study of 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.	A2, Intervention nicht erfüllt
697	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
698	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
699	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
700	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
701	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
702	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
703	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	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	1722. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
704	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
705	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
706	ICTRP WHO. Changes in stool habits and in the balance and regulation of bile acids after surgical removal of the gall bladder. EUCTR2016-004692-53-DK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004692-53-DK . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
707 ^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
708	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
709	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
710	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
711	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
712	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
713	ICTRP WHO. Post-marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Long-term Use With Ryzodeg [®] . NCT02821052. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821052 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
714	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
715	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=EUCTR2014-003108-56-ES . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
716	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
717	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
718	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
719	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
720	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
721	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 .	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.09.2018.	
722	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
723	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
724	ICTRP WHO. A PHASE II STUDY OF EVEROLIMUS IN COMBINATION WITH EXEMESTANE VERSUS EVEROLIMUS ALONE VERSUS CAPECITABINE IN ADVANCE BREAST CANCER.. PER-024-13. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-13 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
725	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
726	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
727	ICTRP WHO. A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, With or Without OADs in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT02030600. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030600 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
728	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
729	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
730	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
731	ICTRP WHO. Safety Study of FluMist With and Without Ampligen. NCT01591473. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01591473 .	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.09.2018.	
732	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
733	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
734	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
735	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
736	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
737	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
738	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
739	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
740	ICTRP WHO. Effects of continuous exercise on time spent in euglycemia and inflammation under the treatment of insulin degludec	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	nicht erfüllt
741	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
742	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
743	ICTRP WHO. A 38 Week Trial Comparing Effect and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart vs. Insulin Glargine Plus Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin With or Without Oral Antidiabetic Treatment in Need of Treatment Intensification. NCT02906917. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906917 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
744	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
745	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
746	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
747	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
748	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
749	ICTRP WHO. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF	A1,

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	Patientenpopulation nicht erfüllt
750	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
751	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
752	ICTRP WHO. To assess the safety and tolerability of a single oral dose of the Capecitabine test and reference formulations.. CTRI/2012/07/002778. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002778 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
753	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
754	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
755	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
756	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
757	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
758	ICTRP WHO. A clinical trial to compare the glycaemic control and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) with insulin glargine	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	(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.	
759	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
760	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
761	ICTRP WHO. Predicting Development of Diabetes Mellitus in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplant. NCT02240381. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02240381 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
762	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
763	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
764	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
765	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
766	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
767	ICTRP WHO. Insulin Degludec for the Management of Patient With Recurrent Diabetic Ketoacidosis. NCT03001323. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03001323 .	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.09.2018.	
768	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
769	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
770	EU Clinical Trials Register. This trial is a randomized, single-centre, double-blind, two-period cross-over glucose clamp trial to test for bioequivalence between two SIBA (IDeg) formulations in healthy subjects. This trial.... 2011-002949-35. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002949-35 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
771	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
772	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
773	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
774	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
775	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-	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	29. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011672-29 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
776	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. 2009-015816-17. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015816-17 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
777	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
778	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
779	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
780	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
781	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
782	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
783	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
784	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
785	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
786	EU Clinical Trials Register. Impact on oxidative stress of novel analogues of insulin in people with type 1 diabetes. Low-intervention clinical trial. Ineox Study. 2016-002915-17. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002915-17 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
787	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
788	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
789	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
790	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-Naïve 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	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	am: 04.09.2018.	
791	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
792	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
793	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
794	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-search/search?query=eudract_number:2014-003923-23 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
795	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
796	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
797	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
798	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	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	am: 04.09.2018.	
799	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
800	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
801	EU Clinical Trials Register. Begin™: Flex T1. A 26-week trial investigating the dosing flexibility, efficacy and safety of NN1250 in subjects with type 1 diabetes with a 26-week extension.. 2009-012923-27. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012923-27 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
802	EU Clinical Trials Register. A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolu.... 2008-005777-35. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005777-35 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
803	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
804	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
805	EU Clinical Trials Register. A 26 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, three-arm, treat to target trial comparing efficacy and safety of three different dosing regimens of either Soluble Insulin.... 2008-005771-10. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005771-10 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
806	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:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011398-33 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	
807	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
808	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
809	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
810	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
811	EU Clinical Trials Register. A 26-week, randomised, open-labelled, two-arm, parallel-group, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) twice daily (BID) with biphasic ins.... 2008-005768-15. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005768-15 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
812	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
813	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
814	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	A1, Patientenpopulation

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	diabetes. 2009-013412-13. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013412-13 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	nicht erfüllt
815	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
816	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
817	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
818	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
819	EU Clinical Trials Register. DUAL™VII - Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs. basal-bolus therapy: A clinical trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy in s.... 2014-003621-18. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003621-18 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
820	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
821	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
822	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
823	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
824	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
825	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
826	EU Clinical Trials Register. GLYCEMIC CONTROL AND TREATMENT SATISFACTION USING FINESSE VERSUS PEN FOR INITIATING BOLUS INSULIN DOSING IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS NOT ACHIEVING GLYCEMIC TARGETS ON BASAL INSULIN WITH/WI.... 2015-003761-28. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003761-28 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
827	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
828	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
829	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	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	
830	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
831	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
832	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
833	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
834	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
835	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
836	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-	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2014-000904-88. Aufgerufen am: 04.09.2018.	
837	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
838	EU Clinical Trials Register. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes. 2013-004502-26. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004502-26 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
839	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
840	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
841	EU Clinical Trials Register. Albiglutide + Insulin Glargine Versus Insulin Lispro + Insulin Glargine in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: The Switch Study. 2014-001821-34. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001821-34 . Aufgerufen am: 04.09.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
842	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
843	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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
844	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
845	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
846	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
847	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
848	PharmNet.Bund. A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment. 2008-005776-27. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
849	PharmNet.Bund. A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin ± treatment with metformin, ± pioglitazone in subjects with type 2 diabetes currently treated with insulin qualifying for intensified treatment.. 2008-005777-35. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
850	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	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	
851	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
852	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
853	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
854	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. 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 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
856	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
857	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
858	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-	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	
859	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
860	PharmNet.Bund. A Phase IIB , Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Dose-Ranging, Placebo/Active Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-945429 Subcutaneous Injection With or Without Methotrexate in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to MethotrexatePharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - site specific (v1.0, dated 11-Jan-2011)Revised Protocol 04 incorporating Protocol Amendment 12. 2010-023956-99. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
861	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
862	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
863	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
864	PharmNet.Bund. A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) and BIAsp 30 BID both with metformin in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy or metformin in combination with one additional oral antidiabetic drug (OAD).. 2011-001712-61. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
865	PharmNet.Bund. A 26-week, Multinational, Multi-centre, Open-	A1,

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	Patientenpopulation nicht erfüllt
866	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
867	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
868	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
869	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
870	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
871	PharmNet.Bund. A randomised trial comparing efficacy and safety afterintensification with either insulin aspart once daily as add-on or changing to basal bolus treatment with insulin degludec and insulin aspart in subjects with type 2 diabetes previously treated with insulin degludec/insulin aspart twice daily. 2012-003152-37. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
872	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
873	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
874	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
875	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
876	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
877	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
878	PharmNet.Bund. Efficacy and Safety of Fast-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid® both in Combination with Insulin Degludec with or without Metformin in Adults with Type 2 Diabetes. 2016-000878-38. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.09.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
879	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	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	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.	
880	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 4-122 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 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EX1250-4080

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In der Studie Ex1250-4080 wurde die kardio-vaskuläre Sicherheit von IDeg im Vergleich zu IGLar bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardio-vaskuläre Ereignisse untersucht. Primäres Ziel: Primäres Ziel war die Bestätigung der kardio-vaskulären Sicherheit von IDeg im Vergleich zu der von IGLar. Sekundäre Ziele: Beurteilung der Wirksamkeit von IDeg bezüglich Marker der glykämischen Kontrolle und Beurteilung der Sicherheit bezüglich anderer Parameter. Die Nichtunterlegenheit von IDeg gegenüber IGLar bezüglich des primären Endpunkts - Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines EAC-bestätigten, schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE-3) mit den drei Komponenten: Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt - wurde als bestätigt angesehen, wenn die Obergrenze des zweiseitigen 95 %-KI der Hazard Ratio unterhalb von 1,3 lag bzw. wenn der p-Wert des einseitigen Tests von $H_0: HR \geq 1,3$ gegen die Alternativhypothese (H_a): $HR < 1,3$ kleiner als 2,5 % war.
Methoden		
3	Studiendesign	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische, multi-nationale, Phase 3b, Treat-to-target-Langzeitstudie mit zwei parallelen Studienarmen (Zuteilungsverhältnis 1:1; IDeg:IGlar).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokollamendments Es wurden insgesamt drei relevante (Japan, Mexiko, Global) Amendments des Protokolls vorgenommen, die alle nach Studienbeginn implementiert wurden. Amendment 1-JP (Japan) vom 08. Jan. 2014 Umfasst die Übertragung von allen Un-erwünschten Ereignissen und allen Hypo-glykämien in den elektronischen Prüfbogen. Amendment 1-MX (Mexiko) vom 22. Jan. 2014 Umfasst die Anzahl an Patienten, die in Mexiko zu rekrutieren sind. Amendment 2-Global (Global) vom 07. Apr. 2014 • Klärung, wie die Eignung für die Studie und die Fortsetzung der Behandlung dokumentiert und bewertet werden • Zusätzliche sekundäre Endpunkte und statistische Erwägungen bezugnehmend auf den Statistischen Analyseplan • Die Lagerbedingungen für offene (in Gebrauch) Prüfmedikation wurden weggelassen • Der Vorgang zur externen Beurteilung von Hypoglykämien wurde spezifiziert • Aktualisierung der Referenz für die Deklaration von Helsinki • Kleinere Korrekturen, Klarstellungen und Aktualisierungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien (alle Einschlusskriterien müssen mit „ja“ beantwortet werden) 1. Erhalt der Einverständniserklärung vor jeglichen studienbezogenen Tätigkeiten (studienbezogene Tätigkeiten sind festgelegt als jede Maßnahme, die im Rahmen der klinischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie stattfinden, einschließlich der Screeningmaßnahmen) 2. Diabetes mellitus Typ 2 3. HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ oder HbA1c-Wert $< 7,0\%$ und laufende Insulinbehandlung entsprechend ≥ 20 E/Tag Basalinsulin 4. Laufende Behandlung mit einem oder mehreren oralen oder injizierbaren Antidiabetika. 5. Alter ≥ 50 zum Zeitpunkt des Screenings und Erfüllung von mindestens einem der folgenden Kriterien: a) vorangegangener Myokardinfarkt b) vorangegangener Schlaganfall oder vorangegangene transitorische ischämische Attacke c) vorangegangene Revaskularisierung der Koronararterien, der Karotisarterie oder der peripheren Arterien d) $> 50\%$-ige Stenose der Koronararterien, der Karotisarterien oder der Arterien der unteren Extremitäten gemäß Angiographie oder anderer bildgebender Verfahren e) Symptomatische koronare Herzkrankheit in der Anamnese gemäß dokumentiertem positivem Belastungstest oder kardialer Bildgebung, oder instabile Angina pectoris mit Veränderungen im EKG f) Asymptomatische kardiale Ischämie gemäß dokumentierter positiver nuklearmedizinischer Bildgebung oder Belastungstest oder Dobutamin-Stress-Echokardiographie g) Chronische Herzinsuffizienz gemäß NYHA Klasse II-III h) Chronische Nierenerkrankung mit einer glomerulären Filtrationsrate von 30-59 mL/min/1,73m² errechnet nach der CKD-EPI oder Alter ≥ 60 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings und Erfüllung von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren i) Mikroalbuminurie oder Proteinurie j) Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie gemäß EKG oder Bildgebung k) Linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion gemäß Bildgebung l) Knöchel-Arm-Index $< 0,9$ Zur Beurteilung, ob ein Patient das Einschlusskriterium 3 erfüllt, gab es folgende Anforderungen an die Dokumentation: • Der aktuellste vorliegende HbA1c-Wert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ist zu verwenden - Nur ein HbA1c-Wert, der innerhalb der letzten drei Monate gemessen wurde, ist zu benutzen - Ein HbA1c-Wert, der in einem Labor oder von einer medizinischen Fachkraft gemessen wurde, ist zu benutzen - Falls vor kurzem kein HbA1c-Wert gemessen wurde, ist eine neue Messung vorzunehmen Diese Dokumentation wurde nicht für Patienten benötigt, die vor der Studie ≥ 20 E/Tag Basalinsulin erhielten. Bezüglich des Einschlusskriteriums 5, musste der Prüfarzt in der elektronischen Krankenakte dokumentieren, ob jeder Zustand/ Risikofaktor (a bis l) für den einzelnen Patienten zutraf oder nicht („ja“, „nein“/„unbekannt“) Mikroalbuminurie oder Proteinurie: Für die Diagnose der Mikroalbuminurie konnten, sofern vorhanden, lokale Leitlinien verwendet werden. Ansonsten konnten allgemein anerkannte Leitlinien verwendet werden. Ausschlusskriterien (alle Ausschlusskriterien müssen mit „nein“ beantwortet werden) - Ein akutes koronares oder zerebrovaskuläres Ereignis in den letzten 60 Tagen - Geplante Revaskularisation der Koronararterie, der Karotisarterie oder der peripheren Arterie - Chronische Herzinsuffizienz gemäß Stadium IV nach NYHA - Laufende Hämodialyse oder Peritonealdialyse oder eGFR von < 30 mL/min/1,73m² nach CKD-EPI - Lebererkrankung im Endstadium, definiert als das Vorhandensein einer akuten oder chronischen Lebererkrankung und eines oder mehrere der im Folgenden aufgeführten Punkte in der jüngsten Vergangenheit: Aszites, Enzephalopathie, Varizenblutung, Bilirubin $\geq 2,0$ mg/dL, Albuminspiegel $\leq 3,5$ g/dL, Prothrombinzeit ≥ 4 Sekunden verlängert, International Normalised Ratio (INR)-Wert $\geq 1,7$ oder vorherige Lebertransplantation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		6. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen Studienmedikationen oder verwandte Produkte 7. Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind, stillen oder die versuchen schwanger zu werden oder die keine adäquaten empfängnisverhütenden Maßnahmen gemäß den lokalen Anforderungen verwenden 8. gleichzeitige Teilnahme an irgendeiner anderen klinischen Studie einer Prüfmedikation. Die Teilnahme in einer klinischen Studie mit Stent(s) ist erlaubt. 9. Einnahme eines Prüfpräparats innerhalb 30 Tage vor Randomisierung. 10. Maligne Neoplasien (außer Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) (aktuelle Erkrankung oder innerhalb der letzten fünf Jahre) 11. Jeglicher Zustand, der es dem Patienten, nach Meinung des Prüfarztes, nicht möglich macht, den initialen Zeitplan und das Studienprotokoll einzuhalten Um an der Studie teilzunehmen, müssen Frauen im, nach Ermessen des Prüfarztes, gebärfähigen Alter, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	438 Studienzentren in 20 Ländern in denen Patienten randomisiert wurden: • 6 Zentren in Algerien • 4 Zentren in Argentinien • 10 Zentren in Brasilien • 6 Zentren in Griechenland • 26 Zentren in Indien • 10 Zentren in Italien • 8 Zentren in Japan • 6 Zentren in Kanada • 5 Zentren in Kroatien • 8 Zentren in Malaysia • 7 Zentren in Mexiko • 8 Zentren in Polen • 4 Zentren in Rumänien • 20 Zentren in Russland • 15 Zentren in Südafrika • 6 Zentren in Spanien • 4 Zentren in Südkorea • 6 Zentren in Thailand • 8 Zentren in Vereinigtes Königreich • 271 Zentren in Vereinigte Staaten von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amerika Sponsor: Novo Nordisk A/S, Dänemark
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Vorbehandlung: Ein oder mehrere orale oder injizierbare Antidiabetika. Ab Randomisierung: Alle Patienten konnten ihre antidiabetische Medikation (eine oder mehrere, oral oder injizierbar), welche zum Screening bestand, während der Studie fortsetzen, mit Ausnahme des Basalinsulins (bzw. der Basalinsulin-Komponente eines Mischinsulins), welches durch die Studienmedikation ersetzt wurde (verabreicht 1x täglich, zwischen Abendessen und Schlafenszeit). Es wurde keine Insulinhöchstosis festgesetzt, da die Insulindosen entsprechend der individuellen Plasmaglukosewerte titriert wurden. Insulin-naive Patienten begannen die Basalinsulintherapie mit einer Dosis in Höhe von 10 E. Patienten, die mit Basalinsulin 1x täglich behandelt wurden, wurden bezüglich der Basalinsulindosis 1:1 auf die Studienmedikation umgestellt. Patienten, die mit Basalinsulin $\geq 2x$ täglich behandelt wurden, wurden auf eine 1x tägliche Gabe umgestellt, dabei wurde die vor Studienbeginn angewendete Basalinsulindosis um 20-30 % reduziert. Eine Behandlung mit Bolusinsulin war erlaubt und konnte nach Ermessen des Prüfarztes mit einer Dosis von 4 E pro relevanter Mahlzeit begonnen werden. Der Prüfarzt konnte das Bolusinsulin nach eigenem Ermessen auf Insulin aspart umstellen, welches gemäß lokaler Zulassung verabreicht wurde. Für Patienten, die mit Misch-/biphasischem Insulin 1x täglich behandelt wurden, wurde die Insulindosis der Basalinsulin-Komponente berechnet und bezüglich der Dosis 1:1 auf die 1x täglich verabreichte Studienmedikation umgestellt. Die Insulindosis der Bolusinsulin-Komponente wurde berechnet, bezüglich der Dosis 1:1 auf Bolusinsulin umgestellt und zu der nach Ermessen des Prüfarztes passendsten Mahlzeit verabreicht. Für Patienten, die mit Misch-/biphasischem Insulin $\geq 2x$ täglich behandelt wurden, wurde die Gesamtinsulindosis der Basalinsulin-Komponente berechnet, die Insulindosis um 20-30 % reduziert und auf die 1x täglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verabreichte Studienmedikation umgestellt. Die Insulindosis der Bolusinsulin-Komponente wurde berechnet, der Patient auf Insulin aspart umgestellt und das Bolusinsulin zu den nach Ermessen des Prüfarztes passendsten Mahlzeiten verabreicht. Die Patienten passten die Basalinsulindosis wöchentlich an, wobei der Prüfarzt den Patienten bei den Visiten und den Telefonkontakten bezüglich der Insulinanpassung unterstützte und anleitete. Die Anpassung des Basalinsulins erfolgte anhand des niedrigsten Wertes aus drei vor dem Frühstück gemessener NPG (vorzugsweise zwei Tage vor und am Tag der Titration) entsprechend folgendem Algorithmus: - < 4,0 mmol/L (< 71 mg/dL) => -2 E - 4,0-5,0 mmol/L (71-90 mg/dL) => keine Anpassung - 5,1 -7,0 mmol/L (91-126 mg/dL) => +2 E - > 7,0 mmol/L (> 126 mg/dL) => +4 E Für die Prüfarzte, die sich bei Patienten für weniger strenge SMPG-Zielwerte entschieden haben, entwickelte das Steering Committee einen alternativen Titrationsplan entsprechend den Standards der medizinischen Versorgung bei Diabetes [58]: - ≤ 5,0 mmol/L (≤ 90 mg/dL) => -2 E - 5,1 -7,0 mmol/L (91-126 mg/dL) => keine Anpassung - > 7,0 mmol/L (> 126 mg/dL) => +2 E Die Insulindosis wurde für die Patienten, die mit Bolusinsulin behandelt wurden, basierend auf dem niedrigsten dreier gemessener SMPG-Werte (präprandial oder vor dem Zubettgehen; gemessen an drei aufeinander folgenden Tagen vor der Titration) entsprechend folgendem Algorithmus angepasst: - < 4,0 mmol/L (< 71 mg/dL) => -2 E - 4,0 – 7,0 mmol/L (71-126 mg/dL) => keine Anpassung - > 7,0 mmol/L (> 126 mg/dL) => +2 E Die Dosis vor dem Frühstück wurde anhand der SMPG-Werte vor dem Mittagessen angepasst, die Dosis vor dem Mittagessen anhand der SMPG-Werte vor dem Abendessen und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Dosis vor dem Abendessen anhand der SMPG-Werte vor dem Zubettgehen. Die Titration des Bolusinsulins konnte nach Ermessen des Prüfarztes auch basierend auf einer Kohlenhydrat-Berechnung erfolgen. Nach Ermessen des Prüfarztes konnten zusätzliche Bolusinsulindosen verordnet werden. Alle Insulin-Injektionen waren subkutan zu verabreichen. Letztlich wurden Anpassungen der Insulindosis nach Maßgabe des Prüfarztes durchgeführt. Standardtherapie: Sowohl die antidiabetische Begleittherapie als auch die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard konnte im Laufe der Studie nach Bedarf angepasst werden. Verabreichungsform der Studienmedikation: • IDeg 100 E/mL, 10mL Durchstechflaschen • IGlax 100 E/mL, 10mL Durchstechflaschen • IAsp (NovoRapid®/NovoLog®) 100 E/mL, 3mL FlexPen®
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines EAC-bestätigten, schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE-3) mit den drei Komponenten: Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt Konfirmatorische sekundäre Endpunkte • Anzahl von schweren Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) • Auftreten von mindestens einer schweren Hypoglykämie (ADA, EAC-bestätigt) bei einem Patienten (ja/nein) Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit • Änderung von Studienbeginn bis zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		letzten Erhebung bezüglich: ○ Dosis der Studienmedikation ○ Bolusinsulindosis ○ Gesamtinsulindosis ○ HbA_{1c}-Wert (Zentrallabor) ○ Nüchternblutzucker (Zentrallabor) • Andere Erhebungen (nach Studienbeginn): ○ Plasmaglucozeselbstmessung vor dem Frühstück ○ 8-Punkte-Profile der Plasmaglucozeselbstmessung während eines Tages und zwischen den Visiten ○ Mittelwert des 8-Punkte-Profils der Plasmaglucozeselbstmessung Sekundäre Endpunkte zur Sicherheit • Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines EAC-bestätigten, schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses mit den vier Komponenten: Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, welche eine Hospitalisierung erfordert • Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines jeden der folgenden EAC-bestätigten Ereignisse: ○ Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses ○ Nicht-tödlicher Myokardinfarkt ○ Nicht-tödlicher Schlaganfall ○ Instabile Angina pectoris, welche eine Hospitalisierung erfordert ○ Todesfälle jeglicher Ursache ○ Tod aufgrund eines nicht-kardiovaskulären Ereignisses ○ Schwere Hypoglykämien • Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Herzinsuffizienz, welche eine Hospitalisierung erfordert • Anzahl von schweren Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich • Anzahl von SUEs • Anzahl von UEs, die zur dauerhaften Einstellung der Studienmedikation führen • Anzahl von Medikationsfehlern, die zu SUEs führen • Anzahl von UEs, die mit technischen Beschwerden zusammenhängen • Änderung von Studienbeginn bis zur letzten Erhebung bezüglich: ○ Pulsfrequenz

Item^a

Charakteristikum

o Blutdruck

o Lipide (Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin und Triglyzeride

o Körpergewicht

o BMI

o Nierenfunktion (eGFR nach CKD-EPI)

o Biochemie (Kreatinin, Alanin-Aminotransferase (ALAT), Natrium, Kalium, Albumin, Bilirubin)

o Hämatologie (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten)

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 [9] bzw. Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis kategorisiert wurden, begutachtet. Zusätzlich wurden auch die Neoplasiefälle durch 3 externen Experten begutachtet.

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

Erhebungszeitpunkte der Endpunkte:

Table 9-4 Flow chart, site visits

EX210-010 Site visits

Baseline

Week 1

Week 2

Week 3

Week 4

Week 5

Week 6

Week 7

Week 8

Week 9

Week 10

Week 11

Week 12

Week 13

Week 14

Week 15

Week 16

Week 17

Week 18

Week 19

Week 20

Week 21

Week 22

Week 23

Week 24

Week 25

Week 26

Week 27

Week 28

Week 29

Week 30

Week 31

Week 32

Week 33

Week 34

Week 35

Week 36

Week 37

Week 38

Week 39

Week 40

Week 41

Week 42

Week 43

Week 44

Week 45

Week 46

Week 47

Week 48

Week 49

Week 50

Week 51

Week 52

Week 53

Week 54

Week 55

Week 56

Week 57

Week 58

Week 59

Week 60

Week 61

Week 62

Week 63

Week 64

Week 65

Week 66

Week 67

Week 68

Week 69

Week 70

Week 71

Week 72

Week 73

Week 74

Week 75

Week 76

Week 77

Week 78

Week 79

Week 80

Week 81

Week 82

Week 83

Week 84

Week 85

Week 86

Week 87

Week 88

Week 89

Week 90

Week 91

Week 92

Week 93

Week 94

Week 95

Week 96

Week 97

Week 98

Week 99

Week 100

Week 101

Week 102

Week 103

Week 104

Week 105

Week 106

Week 107

Week 108

Week 109

Week 110

Week 111

Week 112

Week 113

Week 114

Week 115

Week 116

Week 117

Week 118

Week 119

Week 120

Week 121

Week 122

Week 123

Week 124

Week 125

Week 126

Week 127

Week 128

Week 129

Week 130

Week 131

Week 132

Week 133

Week 134

Week 135

Week 136

Week 137

Week 138

Week 139

Week 140

Week 141

Week 142

Week 143

Week 144

Week 145

Week 146

Week 147

Week 148

Week 149

Week 150

Week 151

Week 152

Week 153

Week 154

Week 155

Week 156

Week 157

Week 158

Week 159

Week 160

Week 161

Week 162

Week 163

Week 164

Week 165

Week 166

Week 167

Week 168

Week 169

Week 170

Week 171

Week 172

Week 173

Week 174

Week 175

Week 176

Week 177

Week 178

Week 179

Week 180

Week 181

Week 182

Week 183

Week 184

Week 185

Week 186

Week 187

Week 188

Week 189

Week 190

Week 191

Week 192

Week 193

Week 194

Week 195

Week 196

Week 197

Week 198

Week 199

Week 200

Week 201

Week 202

Week 203

Week 204

Week 205

Week 206

Week 207

Week 208

Week 209

Week 210

Week 211

Week 212

Week 213

Week 214

Week 215

Week 216

Week 217

Week 218

Week 219

Week 220

Week 221

Week 222

Week 223

Week 224

Week 225

Week 226

Week 227

Week 228

Week 229

Week 230

Week 231

Week 232

Week 233

Week 234

Week 235

Week 236

Week 237

Week 238

Week 239

Week 240

Week 241

Week 242

Week 243

Week 244

Week 245

Week 246

Week 247

Week 248

Week 249

Week 250

Week 251

Week 252

Week 253

Week 254

Week 255

Week 256

Week 257

Week 258

Week 259

Week 260

Week 261

Week 262

Week 263

Week 264

Week 265

Week 266

Week 267

Week 268

Week 269

Week 270

Week 271

Week 272

Week 273

Week 274

Week 275

Week 276

Week 277

Week 278

Week 279

Week 280

Week 281

Week 282

Week 283

Week 284

Week 285

Week 286

Week 287

Week 288

Week 289

Week 290

Week 291

Week 292

Week 293

Week 294

Week 295

Week 296

Week 297

Week 298

Week 299

Week 300

Week 301

Week 302

Week 303

Week 304

Week 305

Week 306

Week 307

Week 308

Week 309

Week 310

Week 311

Week 312

Week 313

Week 314

Week 315

Week 316

Week 317

Week 318

Week 319

Week 320

Week 321

Week 322

Week 323

Week 324

Week 325

Week 326

Week 327

Week 328

Week 329

Week 330

Week 331

Week 332

Week 333

Week 334

Week 335

Week 336

Week 337

Week 338

Week 339

Week 340

Week 341

Week 342

Week 343

Week 344

Week 345

Week 346

Week 347

Week 348

Week 349

Week 350

Week 351

Week 352

Week 353

Week 354

Week 355

Week 356

Week 357

Week 358

Week 359

Week 360

Week 361

Week 362

Week 363

Week 364

Week 365

Week 366

Week 367

Week 368

Week 369

Week 370

Week 371

Week 372

Week 373

Week 374

Week 375

EX210-010 Site visits

Baseline

Week 1

Week 2

Week 3

Week 4

Week 5

Week 6

Week 7

Week 8

Week 9

Week 10

Week 11

Week 12

Week 13

Week 14

Week 15

Week 16

Week 17

Week 18

Week 19

Week 20

Week 21

Week 22

Week 23

Week 24

Week 25

Week 26

Week 27

Week 28

Week 29

Week 30

Week 31

Week 32

Week 33

Week 34

Week 35

Week 36

Week 37

Week 38

Week 39

Week 40

Week 41

Week 42

Week 43

Week 44

Week 45

Week 46

Week 47

Week 48

Week 49

Week 50

Week 51

Week 52

Week 53

Week 54

Week 55

Week 56

Week 57

Week 58

Week 59

Week 60

Week 61

Week 62

Week 63

Week 64

Week 65

Week 66

Week 67

Week 68

Week 69

Week 70

Week 71

Week 72

Week 73

Week 74

Week 75

Week 76

Week 77

Week 78

Week 79

Week 80

Week 81

Week 82

Week 83

Week 84

Week 85

Week 86

Week 87

Week 88

Week 89

Week 90

Week 91

Week 92

Week 93

Week 94

Week 95

Week 96

Week 97

Week 98

Week 99

Week 100

Week 101

Week 102

Week 103

Week 104

Week 105

Week 106

Week 107

Week 108

Week 109

Week 110

Week 111

Week 112

Week 113

Week 114

Week 115

Week 116

Week 117

Week 118

Week 119

Week 120

Week 121

Week 122

Week 123

Week 124

Week 125

Week 126

Week 127

Week 128

Week 129

Week 130

Week 131

Week 132

Week 133

Week 134

Week 135

Week 136

Week 137

Week 138

Week 139

Week 140

Week 141

Week 142

Week 143

Week 144

Week 145

Week 146

Week 147

Week 148

Week 149

Week 150

Week 151

Week 152

Week 153

Week 154

Week 155

Week 156

Week 157

Week 158

Week 159

Week 160

Week 161

Week 162

Week 163

Week 164

Week 165

Week 166

Week 167

Week 168

Week 169

Week 170

Week 171

Week 172

Week 173

Week 174

Week 175

Week 176

Week 177

Week 178

Week 179

Week 180

Week 181

Week 182

Week 183

Week 184

Week 185

Week 186

Week 187

Week 188

Week 189

Week 190

Week 191

Week 192

Week 193

Week 194

Week 195

Week 196

Week 197

Week 198

Week 199

Week 200

Week 201

Week 202

Week 203

Week 204

Week 205

Week 206

Week 207

Week 208

Week 209

Week 210

Week 211

Week 212

Week 213

Week 214

Week 215

Week 216

Week 217

Week 218

Week 219

Week 220

Week 221

Week 222

Week 223

Week 224

Week 225

Week 226

Week 227

Week 228

Week 229

Week 230

Week 231

Week 232

Week 233

Week 234

Week 235

Week 236

Week 237

Week 238

Week 239

Week 240

Week 241

Week 242

Week 243

Week 244

Week 245

Week 246

Week 247

Week 248

Week 249

Week 250

Week 251

Week 252

Week 253

Week 254

Week 255

Week 256

Week 257

Week 258

Week 259

Week 260

Week 261

Week 262

Week 263

Week 264

Week 265

Week 266

Week 267

Week 268

Week 269

Week 270

Week 271

Week 272

Week 273

Week 274

Week 275

Week 276

Week 277

Week 278

Week 279

Week 280

Week 281

Week 282

Week 283

Week 284

Week 285

Week 286

Week 287

Week 288

Week 289

Week 290

Week 291

Week 292

Week 293

Week 294

Week 295

Week 296

Week 297

Week 298

Week 299

Week 300

Week 301

Week 302

Week 303

Week 304

Week 305

Week 306

Week 307

Week 308

Week 309

Week 310

Week 311

Week 312

Week 313

Week 314

Week 315

Week 316

Week 317

Week 318

Week 319

Week 320

Week 321

Week 322

Week 323

Week 324

Week 325

Week 326

Week 327

Week 328

Week 329

Week 330

Week 331

Week 332

Week 333

Week 334

Week 335

Week 336

Week 337

Week 338

Week 339

Week 340

Week 341

Week 342

Week 343

Week 344

Week 345

Week 346

Week 347

Week 348

Week 349

Week 350

Week 351

Week 352

Week 353

Week 354

Week 355

Week 356

Week 357

Week 358

Week 359

Week 360

Week 361

Week 362

Week 363

Week 364

Week 365

Week 366

Week 367

Week 368

Week 369

Week 370

Week 371

Week 372

Week 373

Week 374

Week 375

EX210-010 Site visits

Baseline

Week 1

Week 2

Week 3

Week 4

Week 5

Week 6

Week 7

Week 8

Week 9

Week 10

Week 11

Week 12

Week 13

Week 14

Week 15

Week 16

Week 17

Week 18

Week 19

Week 20

Week 21

Week 22

Week 23

Week 24

Week 25

Week 26

Week 27

Week 28

Week 29

Week 30

Week 31

Week 32

Week 33

Week 34

Week 35

Week 36

Week 37

Week 38

Week 39

Week 40

Week 41

Week 42

Week 43

Week 44

Week 45

Week 46

Week 47

Week 48

Week 49

Week 50

Week 51

Week 52

Week 53

Week 54

Week 55

Week 56

Week 57

Week 58

Week 59

Week 60

Week 61

Week 62

Week 63

Week 64

Week 65

Week 66

Week 67

Week 68

Week 69

Week 70

Week 71

Week 72

Week 73

Week 74

Week 75

Week 76

Week 77

Week 78

Week 79

Week 80

Week 81

Week 82

Week 83

Week 84

Week 85

Week 86

Week 87

Week 88

Week 89

Week 90

Week 91

Week 92

Week 93

Week 94

Week 95

Week 96

Week 97

Week 98

Week 99

Week 100

Week 101

Week 102

Week 103

Week 104

Week 105

Week 106

Week 107

Week 108

Week 109

Week 110

Week 111

Week 112

Week 113

Week 114

Week 115

Week 116

Week 117

Week 118

Week 119

Week 120

Week 121

Week 122

Week 123

Week 124

Week 125

Week 126

Week 127

Week 128

Week 129

Week 130

Week 131

Week 132

Week 133

Week 134

Week 135

Week 136

Week 137

Week 138

Week 139

Week 140

Week 141

Week 142

Week 143

Week 144

Week 145

Week 146

Week 147

Week 148

Week 149

Week 150

Week 151

Week 152

Week 153

Week 154

Week 155

Week 156

Week 157

Week 158

Week 159

Week 160

Week 161

Week 162

Week 163

Week 164

Week 165

Week 166

Week 167

Week 168

Week 169

Week 170

Week 171

Week 172

Week 173

Week 174

Week 175

Week 176

Week 177

Week 178

Week 179

Week 180

Week 181

Week 182

Week 183

Week 184

Week 185

Week 186

Week 187

Week 188

Week 189

Week 190

Week 191

Week 192

Week 193

Week 194

Week 195

Week 196

Week 197

Week 198

Week 199

Week 200

Week 201

Week 202

Week 203

Week 204

Week 205

Week 206

Week 207

Week 208

Week 209

Week 210

Week 211

Week 212

Week 213

Week 214

Week 215

Week 216

Week 217

Week 218

Week 219

Week 220

Week 221

Week 222

Week 223

Week 224

Week 225

Week 226

Week 227

Week 228

Week 229

Week 230

Week 231

Week 232

Week 233

Week 234

Week 235

Week 236

Week 237

Week 238

Week 239

Week 240

Week 241

Week 242

Week 243

Week 244

Week 245

Week 246

Week 247

Week 248

Week 249

Week 250

Week 251

Week 252

Week 253

Week 254

Week 255

Week 256

Week 257

Week 258

Week 259

Week 260

Week 261

Week 262

Week 263

Week 264

Week 265

Week 266

Week 267

Week 268

Week 269

Week 270

Week 271

Week 272

Week 273

Week 274

Week 275

Week 276

Week 277

Week 278

Week 279

Week 280

Week 281

Week 282

Week 283

Week 284

Week 285

Week 286

Week 287

Week 288

Week 289

Week 290

Week 291

Week 292

Week 293

Week 294

Week 295

Week 296

Week 297

Week 298

Week 299

Week 300

Week 301

Week 302

Week 303

Week 304

Week 305

Week 306

Week 307

Week 308

Week 309

Week 310

Week 311

Week 312

Week 313

Week 314

Week 315

Week 316

Week 317

Week 318

Week 319

Week 320

Week 321

Week 322

Week 323

Week 324

Week 325

Week 326

Week 327

Week 328

Week 329

Week 330

Week 331

Week 332

Week 333

Week 334

Week 335

Week 336

Week 337

Week 338

Week 339

Week 340

Week 341

Week 342

Week 343

Week 344

Week 345

Week 346

Week 347

Week 348

Week 349

Week 350

Week 351

Week 352

Week 353

Week 354

Week 355

Week 356

Week 357

Week 358

Week 359

Week 360

Week 361

Week 362

Week 363

Week 364

Week 365

Week 366

Week 367

Week 368

Week 369

Week 370

Week 371

Week 372

Week 373

Week 374

Week 375

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
		Table 9-5 Flow chart, phone contacts <table><thead><tr><th>EXCLUDED</th><th>All phone contacts</th></tr></thead><tbody><tr><td>Time shown in this flow chart</td><td></td></tr><tr><td>Visit studies (day 0)</td><td>n 14</td></tr><tr><td>EAC, serious hypoglycemic episodes and technical compliance</td><td>5</td></tr><tr><td>Adverse compliance</td><td>5</td></tr><tr><td>Invalid dose adjustments</td><td>5</td></tr><tr><td>REMOVED</td><td></td></tr><tr><td>Continued updates to day 0</td><td>5</td></tr><tr><td>Being all the patients to see one visit</td><td>5</td></tr><tr><td>From applicable, attend and visit being</td><td>50</td></tr></tbody></table> ^aA phone contact may be converted to a visit if preferred	EXCLUDED	All phone contacts	Time shown in this flow chart		Visit studies (day 0)	n 14	EAC, serious hypoglycemic episodes and technical compliance	5	Adverse compliance	5	Invalid dose adjustments	5	REMOVED		Continued updates to day 0	5	Being all the patients to see one visit	5	From applicable, attend and visit being	50
EXCLUDED	All phone contacts																					
Time shown in this flow chart																						
Visit studies (day 0)	n 14																					
EAC, serious hypoglycemic episodes and technical compliance	5																					
Adverse compliance	5																					
Invalid dose adjustments	5																					
REMOVED																						
Continued updates to day 0	5																					
Being all the patients to see one visit	5																					
From applicable, attend and visit being	50																					
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 2-Global (Global) vom 07. Apr. 2014 Zusätzliche sekundäre Endpunkte und statistische Erwägungen bezugnehmend auf den statistischen Analyseplan.																				
7	Fallzahl																					
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation der Fallzahl basierte auf der Anzahl von ersten EAC–bestätigten schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE-3) im FAS. Die auf einem log-rank Test basierenden Kalkulationen zeigten, dass mit einer Gesamtzahl von 633 ersten EAC-bestätigten MACE-3 eine 91%-ige Teststärke erreicht wird, um auszuschließen, dass die Obergrenze des 95 %-KI der Hazard Ratio (IDeg vs. IGlar) einen Wert von 1,3 überschreitet, ausgehend von der Annahme, dass der wahre Wert der HR bei 1,0 liegt. Um eine Gesamtzahl von 633 ersten EAC-bestätigten MACE-3 bei einer Studiendauer von fünf Jahren und einer Randomisierung der Patienten zu gleichen Anteilen in jede Behandlungsgruppe (1:1 Randomisierung) zu erhalten, wurde eine Gesamtanzahl von 7.500 Patienten basierend auf folgenden Annahmen benötigt: • Die ersten EAC-bestätigten MACE-3 traten mit einer Rate von 2,1 pro 100 PYE in beiden Behandlungsgruppen während der Studie auf • Die Rekrutierung für die Studie fand gleichmäßig über einen Zeitraum von 18 Monaten statt. • Während der Studie betrug die lost to follow-up-Rate 1 % pro Jahr • Die letzte Visite des letzten Patienten fand 60 Monate (5 Jahre) nach der Randomisierung des ersten Patienten statt																				
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Zwischenanalysen:</u> Wie vorab im Protokoll festgelegt und mit der FDA abgestimmt, wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt, sobald 150 erste EAC-bestätigte schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-3) aufgetreten waren, um die																				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nichtunterlegenheit von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin bezüglich des primären Endpunkts - Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines EAC-bestätigten, schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE-3) mit den drei Komponenten: Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt - zu bewerten. Die FDA empfiehlt in diesem Zusammenhang, so wenig wie möglich Daten und/oder Studienbeteiligte zu entblinden. Die ggf. entblindeten Personen sollen sowohl physisch als auch informationstechnisch von denjenigen Personen getrennt werden, die die Studie durchführen [51, 57]. Dementsprechend hatte lediglich ein begrenzter Personenkreis (14 Personen) von Novo Nordisk Zugriff auf die unverblindeten Daten, um in Abstimmung mit der FDA über den Zulassungsantrag zu entscheiden. Das Management von Novo Nordisk hatte weder Zugriff auf die unverblindeten Daten noch war es in die Entscheidungsfindung bezüglich des erneuten Zulassungsantrags basierend auf der Zwischenanalyse eingeschlossen. Zur Wahrung der Integrität der Studie werden jedwede Daten weder intern noch öffentlich publiziert. Weitere Details zur Planung und Durchführung der Zwischenanalyse siehe [51]. Die Ergebnisse der Zwischenanalyse sind in einem Interims-Studienbericht dargestellt und wurden an die FDA übermittelt. Basierend hierauf hat die FDA im September 2015 die Zulassung von Insulin degludec für die USA erteilt. <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> Wunsch des Patienten
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IV/WRS von Novo Nordisk im Verhältnis 1:1.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Die Randomisierung erfolgte mittels eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	IV/WRS von Novo Nordisk im Verhältnis 1:1. Der Zugriff auf das IV/WRS war begrenzt auf autorisierte Personen in den Studienzentren. Nur die vom IV/WRS zugewiesenen DUNs (= dispensing unit number) waren an den bestimmten Patienten abzugeben, um sicher zu stellen, dass die richtige Studienmedikation an den richtigen Patienten ausgegeben wurde. Die Verblindung wurde bis zum „Code break“ für die Datenbanksperrung und die Freigabe der Daten für die statistischen Analysen aufrechterhalten. Es gab keinen Informationsaustausch von den unverblindeten NNIDRT (Novo Nordisk Interim DEVOTE Reporting Team)/externen unverblindeten Statistikern zu den verblindeten Gruppen bis zur Datenbanksperrung der vollständigen Studie.
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?	- 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?	EX1250-4080 war eine doppelblinde Studie. Die Prüfmedikationen waren optisch identisch. IDeg und IGLar wurden in optisch identischen Durchstechflaschen geliefert und mit Spritzen verabreicht. Das EAC war ebenfalls verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Prüfmedikationen waren optisch identisch. IDeg und IGLar wurden in optisch identischen Durchstechflaschen geliefert und mit Spritzen verabreicht.
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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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> Der primäre Endpunkt wurde mittels einer Cox-Proportional-Hazard Regression mit Behandlung als Faktor analysiert. Die HR und das zugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden ermittelt. Die Nicht-Unterlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, sofern die Obergrenze des zweiseitigen 95 %-KI der HR unter 1,3 lag. Ein tödlicher MI oder Schlaganfall wurde in der Analyse als Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses gewertet. Sofern bei einem Patienten kein MACE-3-Ereignis auftrat, wurde der Patient zum Zeitpunkt des individuellen Studienendes zensiert. Für den primären Endpunkt wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt („on treatment“-Analyse, „tipping-point“-Analyse, Adjustierung für Kovariaten zu Studienbeginn, Analyse basierend auf dem Per-Protokoll-Analyseset). <u>Sekundäre konfirmatorische Endpunkte</u> Sofern die Nicht-Unterlegenheit bezüglich des primären Endpunkt bestätigt wurde, wurde der sekundäre konfirmatorische Endpunkt „Anzahl von schweren Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ mittels einer Negativ-Binomial-Regression mit einer Log-Link-Funktion und dem Logarithmus der Beobachtungszeit als Offset und der Behandlung als fixer Faktor analysiert. Die Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde als bestätigt angesehen, sofern die Obergrenze des zweiseitigen 95 %-KI der Rate Ratio (IDeg/IGlar) unter 1,0 lag. Sofern die Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar bezüglich des Endpunkts „Anzahl von schweren Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ bestätigt wurde, wurde der sekundäre konfirmatorische Endpunkt „Auftreten von mindestens einer schweren Hypoglykämie (ADA, EAC-bestätigt) bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einem Patienten“ mittels einer logistischen Regression mit der Behandlung als fixer Faktor analysiert. Die Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde als bestätigt angesehen, sofern die Obergrenze des zweiseitigen 95 %-KI der Odds Ratio (IDeg/IGlar) unter 1,0 lag. Für beide sekundäre konfirmatorische Endpunkte wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt („on treatment“-Analyse, „tipping-point“-Analyse); der Endpunkt „Anzahl von schweren Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ wurde bezüglich Kovariaten zu Studienbeginn und Insulinbehandlung zu Studienbeginn adjustiert. Weiterhin wurde eine Trunkierung bei 3 aufgetretenen schweren Hypoglykämien pro Patient durchgeführt. <u>Weitere sekundäre Endpunkte</u> „Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines EAC-bestätigten, schweren unerwünschten kardiovas-kulären Ereignisses mit den vier Komponenten: Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, welche eine Hospitalisierung erfordert“: analysiert mit dem gleichen Cox-Regressionsmodell wie der primäre Endpunkt. Das Verhältnis zwischen IDeg und IGLar bezüglich der mittleren Insulindosis zur Visite des Zeitpunkts 24 Monate wurde mittels gemischtem Modell für wiederholte Messungen mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix zu den Visiten der Monate 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 ausgewertet. Das Modell enthielt als fixe Faktoren Interaktionsterme zwischen Visite und Behandlung und den Logarithmus der Insulindosis zu Studienbeginn. Dabei war die Insulindosis zu Studienbeginn die erste vom Studienarzt erfasste Dosierung des Basalinsulins, hingegen wurde die Gesamtinsulindosis zur Visite 3 (Woche 1) für die Analysen bezüglich Gesamtinsulindosis herangezogen. Es wurden zwei post-hoc Analysen (im Studienbericht) durchgeführt: 1) Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 24 Monaten gegenüber Studienbeginn, 2) Änderung des NPG-Wertes nach 24 Monaten gegenüber

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbeginn. Beide Endpunkte wurden mittels gemischtem Modell für wiederholte Messungen mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix zu den Visiten der Monate 3, 6, 9, 12 und 24 ausgewertet. Das Modell enthielt als fixe Faktoren Interaktionsterme zwischen Visite und Behandlung und Interaktionsterme zwischen Visite und entsprechendem Wert zu Studienbeginn.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Siehe 12a
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) Von den 7.644 randomisierten Patienten wurden sieben Patienten zweimal randomisiert. IDeg: 3.818 Patienten IGlar: 3.819 Patienten b) IDeg: 3.809 Patienten IGlar: 3.806 Patienten c) Auswertung für das vorliegende Nutzendossier erfolgte basierend auf dem Full Analysis Set (FAS): IDeg: 3.818 Patienten IGlar: 3.819 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>IDeg:</u> 76 Abbrüche Hypoglykämie (n = 1) Fehlende glykämische Kontrolle (n = 1) Unerwünschtes Ereignis (keine Hypoglykämie) (n = 0) Weitere Gründe (schließt Patientenentscheidung auf Grund verschiedener Gründe ein, aber nicht auf Grund eines unerwünschten Ereignisses) (n = 15) Ohne nähere Angabe (n = 55) Lost to follow-up (n = 4) <u>IGlar:</u> 72 Abbrüche Hypoglykämie (n = 1) Fehlende glykämische Kontrolle (n = 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Unerwünschtes Ereignis (keine Hypoglykämie) (n = 1) Weitere Gründe (schließt Patientenentscheidung auf Grund verschiedener Gründe ein, aber nicht auf Grund eines unerwünschten Ereignisses) (n = 19) Ohne nähere Angabe (n = 49) Lost to follow-up (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie und die Studiendauer waren ereignisgesteuert. Die Beendigung der Studie wurde veranlasst, wenn eine vorgegebene Anzahl von ersten EAC-bestätigten MACEs (633 Ereignisse), erfasst wurde. Die Teilnahme an der Studie wurde auf 60,5 Monate geschätzt (inklusive Screeningperiode von bis zu zwei Wochen, Behandlungsperiode von bis zu 59 Monaten und eine Follow-Up-Periode nach der Behandlung von mindestens 30 Tagen) Beginn der Studie: 29. Okt. 2013 Ende der Studie: 16. Okt. 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Beendigung der ereignisgesteuerten Studie wurde eingeleitet, wenn sichergestellt war, dass die vorgegebene Anzahl von ersten EAC-bestätigten MACEs (633 Ereignisse), erreicht wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

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

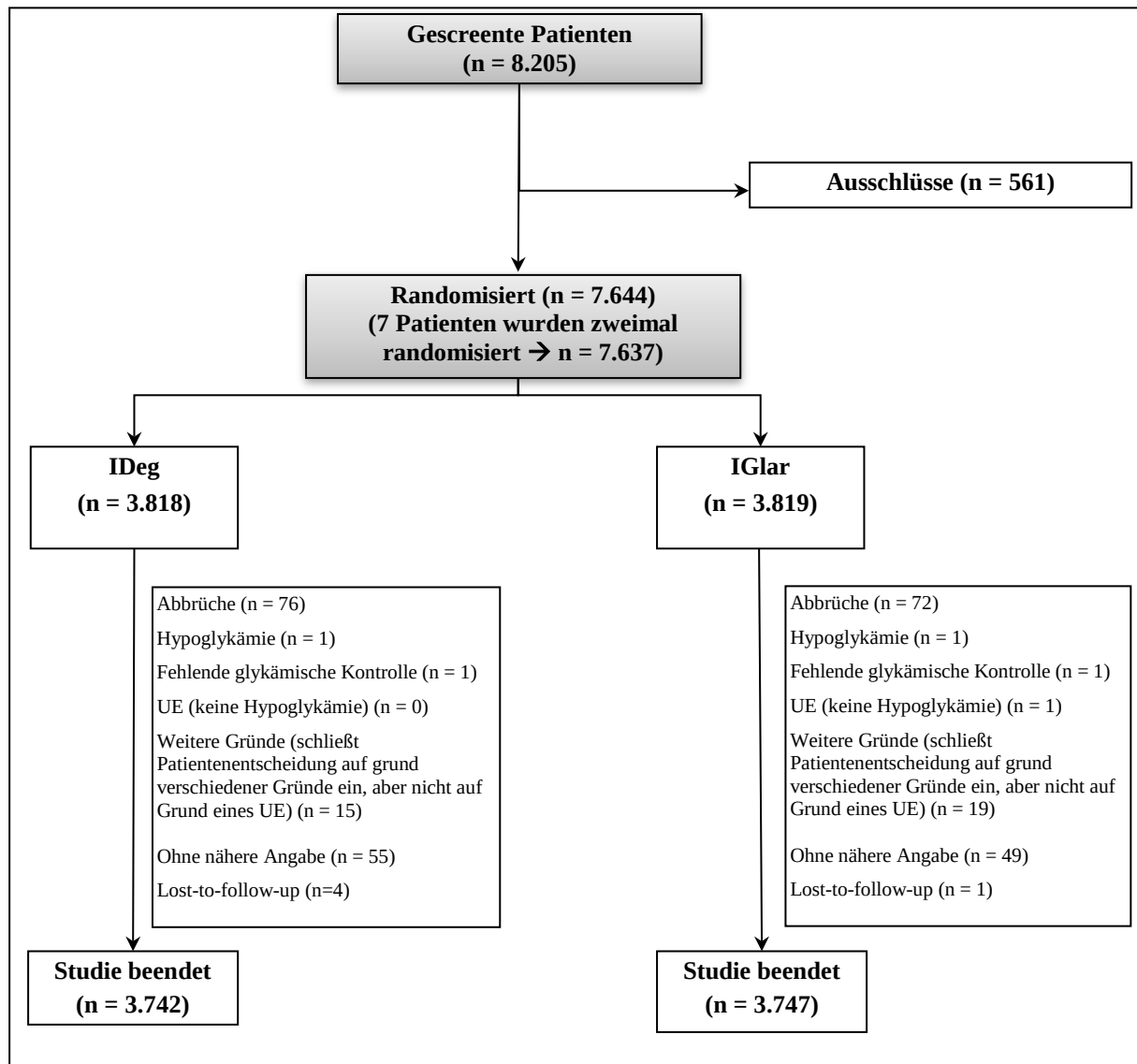


Abbildung 65: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie EX1250-4080

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 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EX1250-4080

Studie: EX1250-4080

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
[1]	A
[55]	B
[50-54]	C
[44-49]	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.

Der Zugriff auf das IV/WRS war begrenzt auf autorisierte Personen in den Studienzentren.

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

A-D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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.
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.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****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 FAS (= 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 ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse (außer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) von einem unabhängigen, externen und verblindeten EAC adjudiziert.

A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.

A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-D

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

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-D

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse (außer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) 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 FAS (= 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: Veränderung der Nierenfunktion**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 FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A-D

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

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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 FAS (= 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: Schwerwiegende unerwünschte 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 FAS (= 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: Therapieabbruch 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 FAS (= 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: Ergänzende Ergebnisse zum Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ aus Studie EX1250-4080

Anhang 4-G.1: Schwere Hypoglykämien (SUE) aus Studie EX1250-4080**Anhang 4-G.1.1: Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber aus Studie EX1250-4080**

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	57 (1,5)	3.819	58 (1,5)	0,98 [0,68;1,41]	0,98 [0,68;1,42]	-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 57).							
[#] : Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

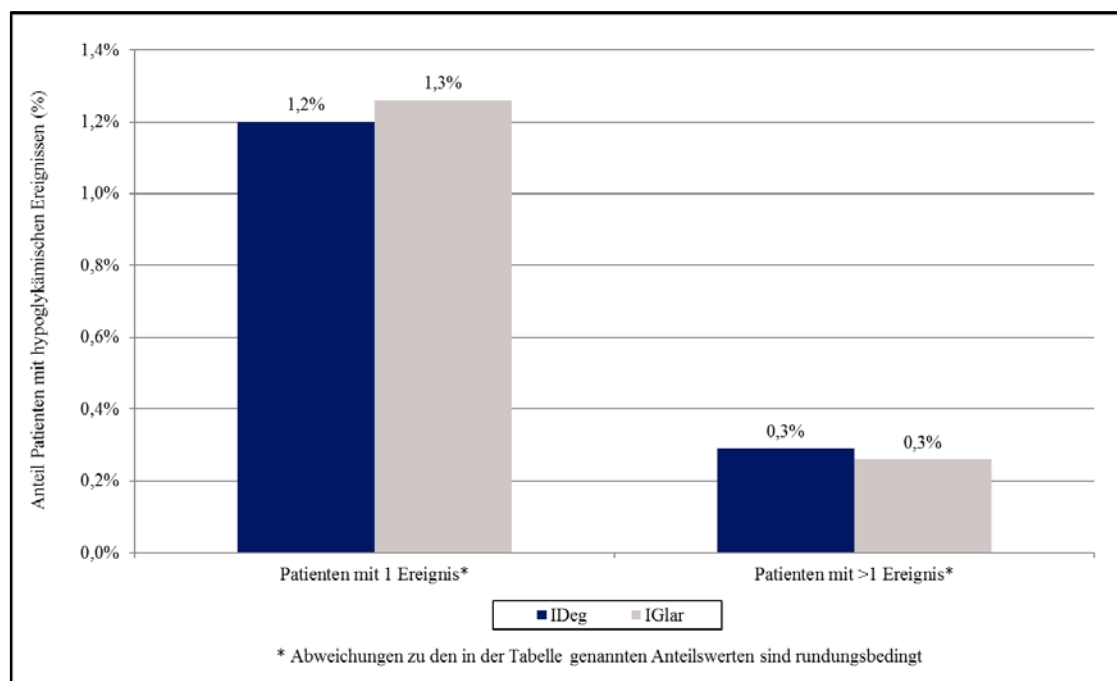


Abbildung 66: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	73	7.567,51	3.819	70	7.557,69	1,04 [0,69;1,56]	0,8489

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-126: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	8	0,2	3.819	3	0,1
Monat 1- < 2	3.810	7	0,2	3.812	3	0,1
Monat 2- < 3	3.802	4	0,1	3.806	2	0,1
Monat 3- < 4	3.793	1	0,0	3.796	5	0,1
Monat 4- < 5	3.786	4	0,1	3.781	1	0,0
Monat 5- < 6	3.780	5	0,1	3.770	3	0,1
Monat 6- < 7	3.774	0	0,0	3.762	4	0,1
Monat 7- < 8	3.763	1	0,0	3.760	2	0,1
Monat 8- < 9	3.756	4	0,1	3.752	2	0,1
Monat 9- < 10	3.746	3	0,1	3.740	1	0,0
Monat 10- < 11	3.738	1	0,0	3.723	4	0,1
Monat 11- < 12	3.728	3	0,1	3.712	3	0,1
Monat 12- < 13	3.714	1	0,0	3.708	3	0,1
Monat 13- < 14	3.709	2	0,1	3.696	4	0,1
Monat 14- < 15	3.697	0	0,0	3.688	4	0,1
Monat 15- < 16	3.686	2	0,1	3.668	3	0,1
Monat 16- < 17	3.671	3	0,1	3.652	1	0,0
Monat 17- < 18	3.656	4	0,1	3.642	5	0,1
Monat 18- < 19	3.640	4	0,1	3.631	1	0,0
Monat 19- < 20	3.626	3	0,1	3.614	2	0,0
Monat 20- < 21	3.510	2	0,1	3.498	3	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 21- < 22	3.003	1	0,0	2.993	3	0,1
Monat 22- < 23	2.543	0	0,0	2.538	2	0,0
Monat 23- < 24	2.202	5	0,2	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	3	0,1	1.870	1	0,1
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	2	0,2
Monat 27- < 28	887	1	0,1	887	2	0,2
Monat 28- < 29	621	1	0,2	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

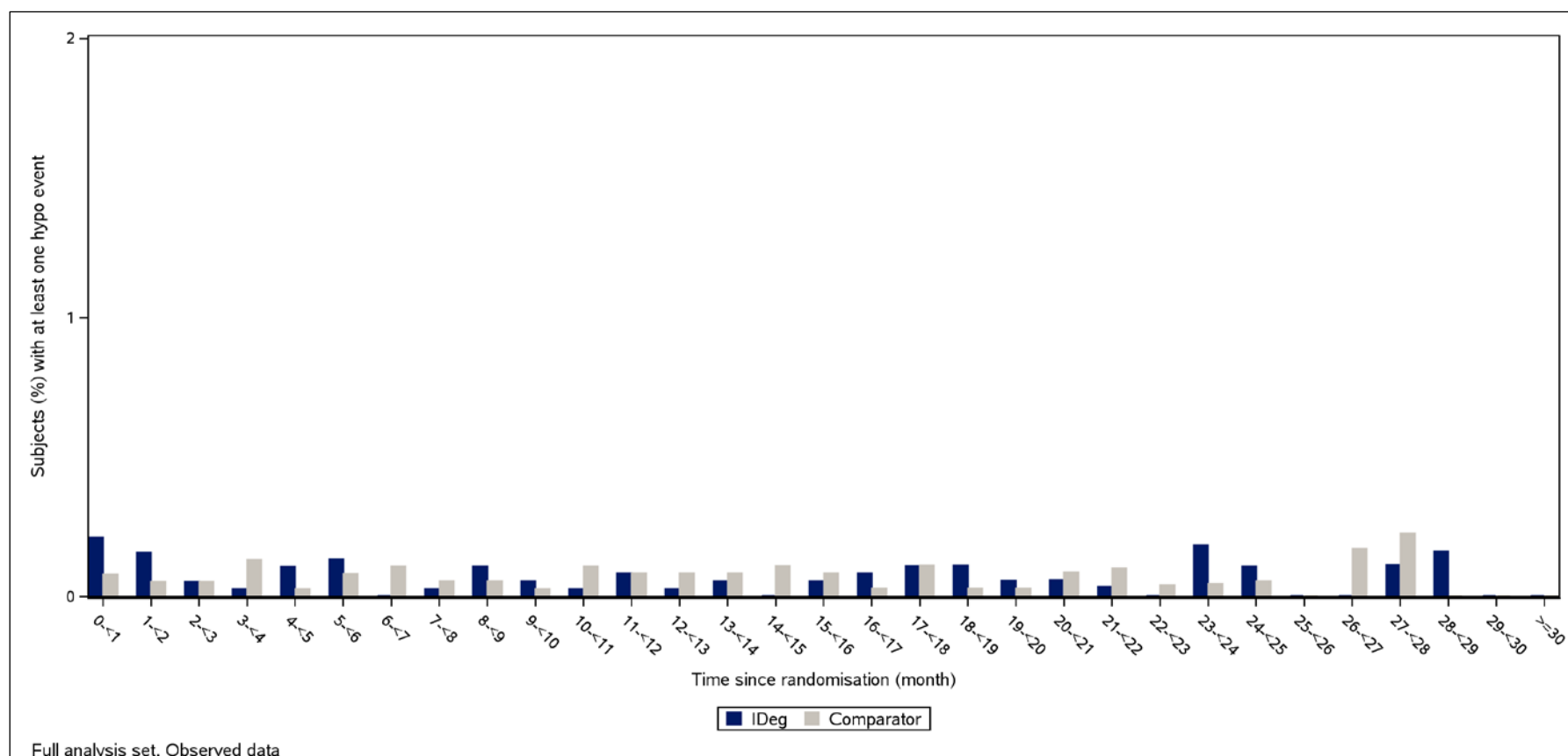


Abbildung 67: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.1.2: Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich aus Studie EX1250-4080

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	14 (0,4)	3.819	13 (0,3)	1,08 [0,51;2,29]	1,08 [0,51;2,30]	0,00 [-0,00;0,00]	0,8503 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

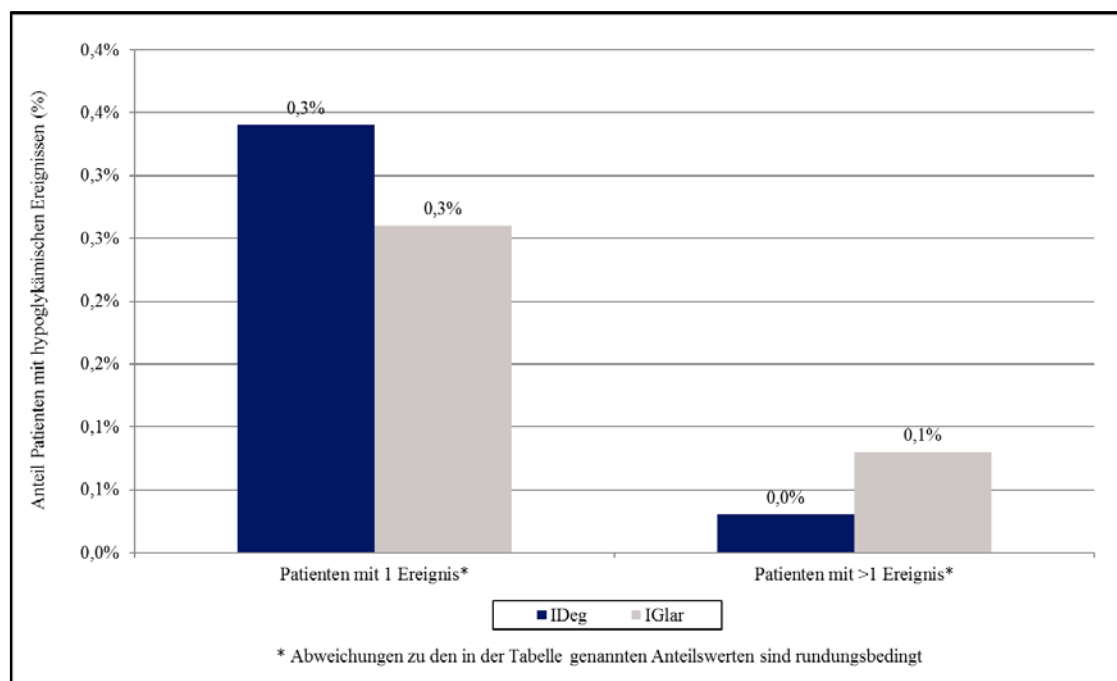


Abbildung 68: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlax	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	16	7.567,51	3.819	18	7.557,69	0,88 [0,38;2,04]	0,7730

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-129: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	2	0,1	3.819	0	0,0
Monat 1- < 2	3.810	0	0,0	3.812	0	0,0
Monat 2- < 3	3.802	0	0,0	3.806	1	0,0
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	1	0,0
Monat 4- < 5	3.786	2	0,0	3.781	0	0,0
Monat 5- < 6	3.780	2	0,1	3.770	0	0,0
Monat 6- < 7	3.774	1	0,0	3.762	1	0,0
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	1	0,0
Monat 8- < 9	3.756	2	0,1	3.752	0	0,0
Monat 9- < 10	3.746	1	0,0	3.740	2	0,1
Monat 10- < 11	3.738	0	0,0	3.723	0	0,0
Monat 11- < 12	3.728	0	0,0	3.712	3	0,1
Monat 12- < 13	3.714	0	0,0	3.708	0	0,0
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	0	0,0
Monat 14- < 15	3.697	1	0,0	3.688	0	0,0
Monat 15- < 16	3.686	2	0,1	3.668	2	0,1
Monat 16- < 17	3.671	0	0,0	3.652	0	0,0
Monat 17- < 18	3.656	1	0,0	3.642	1	0,0
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	0	0,0
Monat 19- < 20	3.626	2	0,1	3.614	0	0,0
Monat 20- < 21	3.510	0	0,0	3.498	1	0,0

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

Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	0	0,0
Monat 22- < 23	2.543	0	0,0	2.538	0	0,0
Monat 23- < 24	2.202	0	0,0	2.222	0	0,0
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	1	0,1
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	4	0,1
Monat 27- < 28	887	0	0,0	887	0	0,0
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

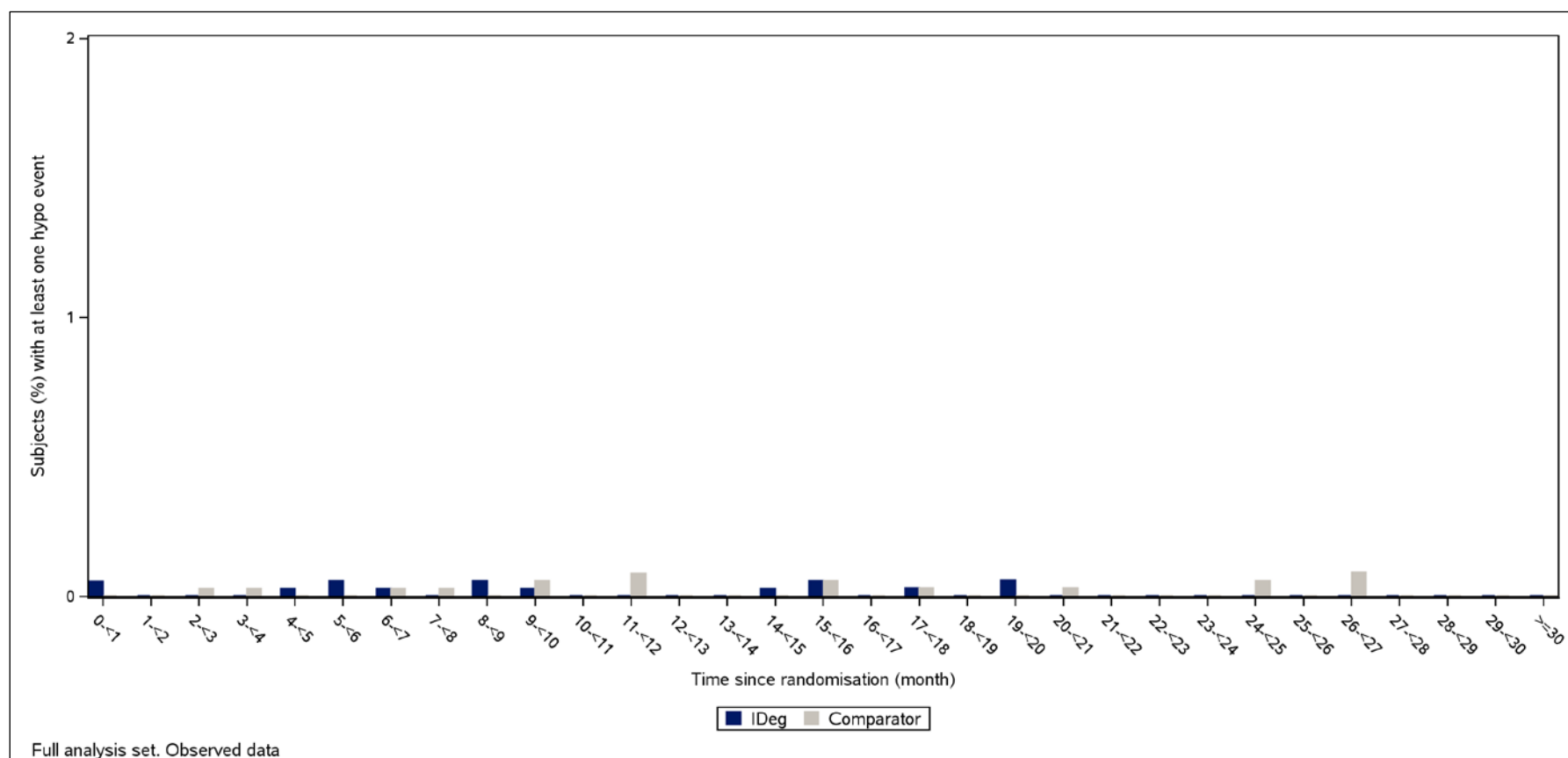


Abbildung 69: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.1.3: Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt aus Studie EX1250-4080

Tabelle 4-130: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	84 (2,2)	3.819	78 (2,0)	1,08 [0,79;1,46]	1,08 [0,79;1,47]	0,00 [-0,00;0,01]	0,6349 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). #: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

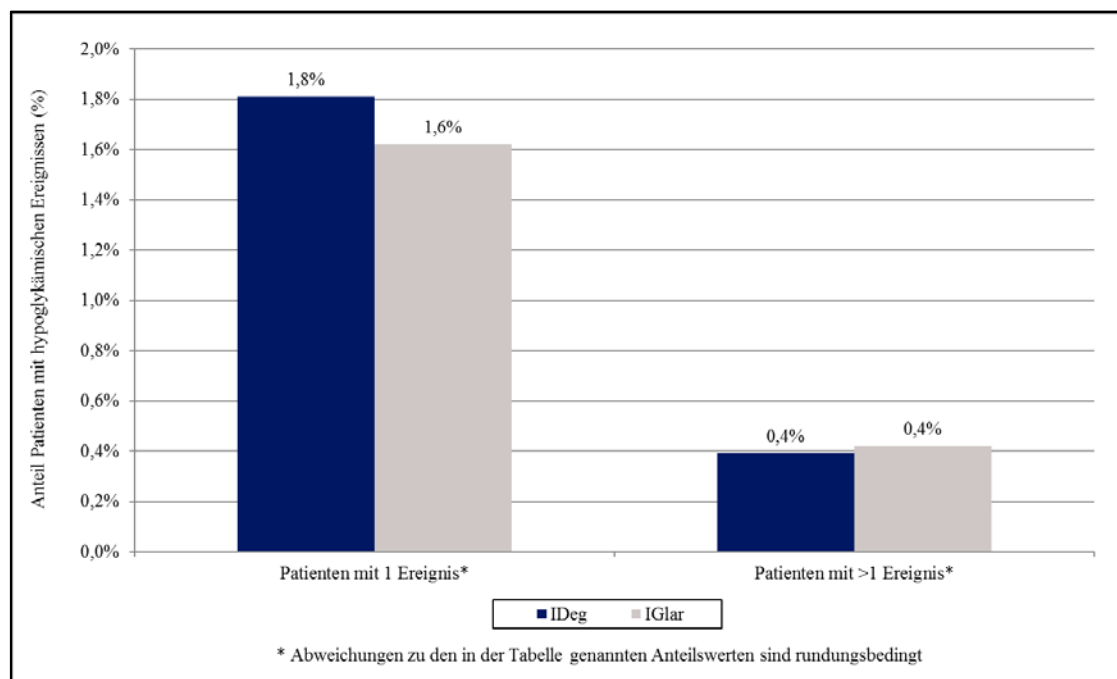


Abbildung 70: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-131: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	107	7.567,51	3.819	101	7.557,69	1,07 [0,76;1,51]	0,7016

Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).
N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-132: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	12	0,3	3.819	3	0,1
Monat 1- < 2	3.810	8	0,2	3.812	4	0,1
Monat 2- < 3	3.802	4	0,1	3.806	4	0,1
Monat 3- < 4	3.793	1	0,0	3.796	7	0,2
Monat 4- < 5	3.786	8	0,2	3.781	2	0,1
Monat 5- < 6	3.780	7	0,2	3.770	4	0,1
Monat 6- < 7	3.774	1	0,0	3.762	5	0,1
Monat 7- < 8	3.763	1	0,0	3.760	3	0,1
Monat 8- < 9	3.756	7	0,2	3.752	2	0,1
Monat 9- < 10	3.746	8	0,2	3.740	4	0,1
Monat 10- < 11	3.738	3	0,1	3.723	7	0,2
Monat 11- < 12	3.728	5	0,1	3.712	6	0,2
Monat 12- < 13	3.714	1	0,0	3.708	3	0,1
Monat 13- < 14	3.709	2	0,1	3.696	6	0,1
Monat 14- < 15	3.697	2	0,1	3.688	4	0,1
Monat 15- < 16	3.686	5	0,1	3.668	5	0,1
Monat 16- < 17	3.671	3	0,1	3.652	2	0,1
Monat 17- < 18	3.656	5	0,1	3.642	6	0,1
Monat 18- < 19	3.640	4	0,1	3.631	1	0,0
Monat 19- < 20	3.626	5	0,1	3.614	2	0,0
Monat 20- < 21	3.510	2	0,1	3.498	4	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 21- < 22	3.003	1	0,0	2.993	3	0,1
Monat 22- < 23	2.543	1	0,0	2.538	2	0,0
Monat 23- < 24	2.202	5	0,2	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	4	0,2	1.870	3	0,2
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	6	0,3
Monat 27- < 28	887	1	0,1	887	2	0,2
Monat 28- < 29	621	1	0,2	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

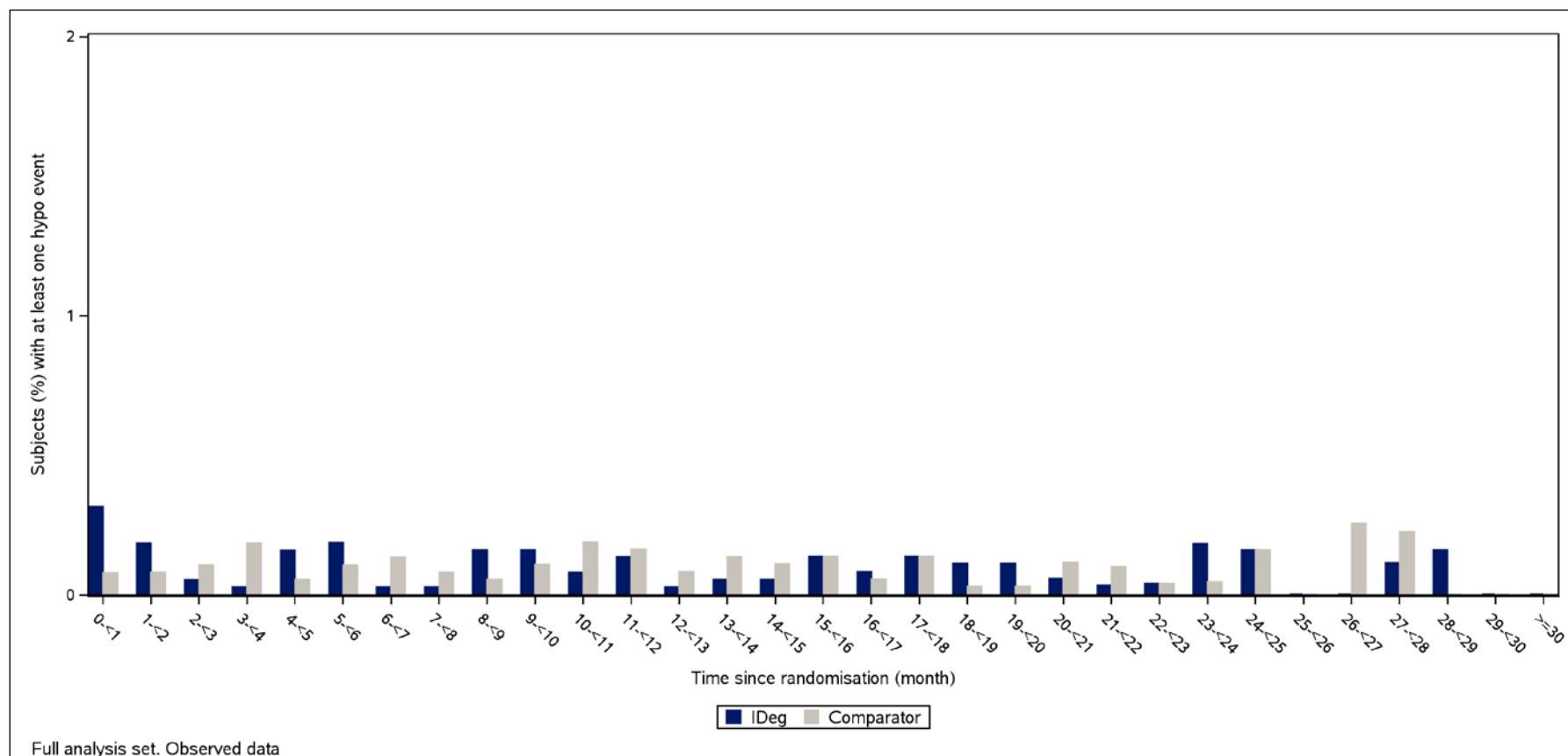


Abbildung 71: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.2: Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) aus Studie EX1250-4080**Anhang 4-G.2.1: Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber aus Studie EX1250-4080**

Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	76 (2,0)	3.819	91 (2,4)	0,84 [0,62;1,13]	0,83 [0,61;1,13]	-0,00 [-0,01;0,00]	0,2733 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

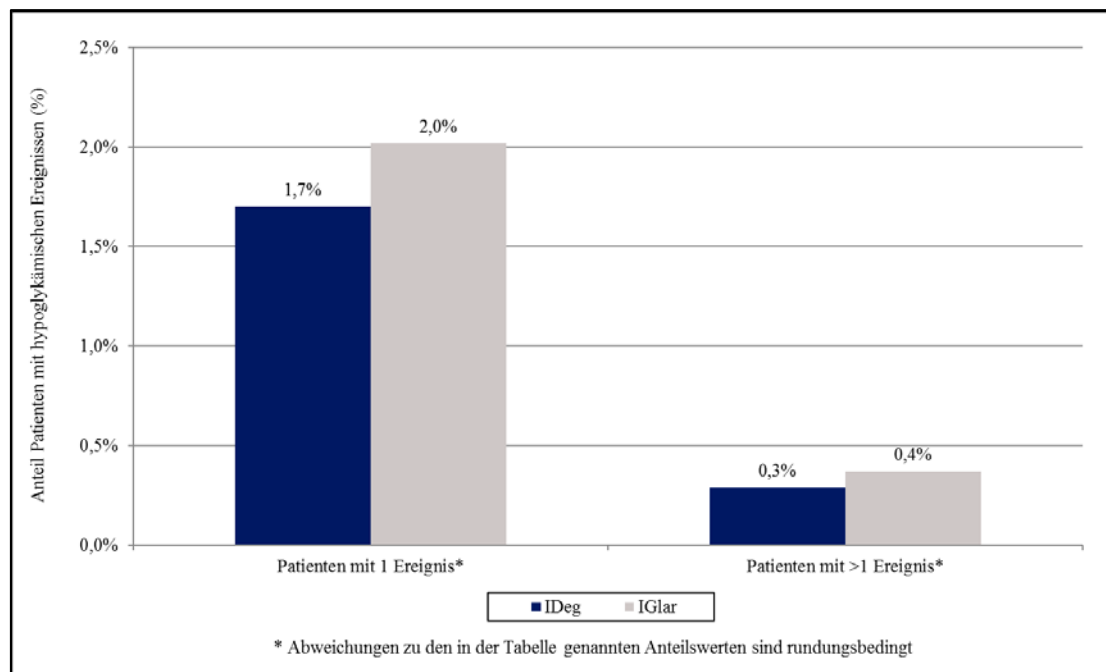


Abbildung 72: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	95	7.567,51	3.819	111	7.557,69	0,86 [0,61;1,19]	0,3599
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-135: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	9	0,2	3.819	4	0,1
Monat 1- < 2	3.810	9	0,2	3.812	3	0,1
Monat 2- < 3	3.802	4	0,1	3.806	4	0,1
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	4	0,1
Monat 4- < 5	3.786	3	0,1	3.781	3	0,1
Monat 5- < 6	3.780	5	0,1	3.770	5	0,1
Monat 6- < 7	3.774	1	0,0	3.762	4	0,1
Monat 7- < 8	3.763	3	0,1	3.760	5	0,1
Monat 8- < 9	3.756	4	0,1	3.752	3	0,1
Monat 9- < 10	3.746	2	0,1	3.740	3	0,1
Monat 10- < 11	3.738	6	0,2	3.723	6	0,2
Monat 11- < 12	3.728	4	0,1	3.712	7	0,2
Monat 12- < 13	3.714	2	0,1	3.708	3	0,1
Monat 13- < 14	3.709	2	0,1	3.696	5	0,1
Monat 14- < 15	3.697	1	0,0	3.688	5	0,1
Monat 15- < 16	3.686	1	0,0	3.668	3	0,1
Monat 16- < 17	3.671	8	0,2	3.652	5	0,1
Monat 17- < 18	3.656	5	0,1	3.642	11	0,3
Monat 18- < 19	3.640	3	0,1	3.631	3	0,1
Monat 19- < 20	3.626	4	0,1	3.614	1	0,0

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

Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	3	0,1	3.498	6	0,2
Monat 21- < 22	3.003	2	0,1	2.993	4	0,1
Monat 22- < 23	2.543	2	0,1	2.538	3	0,1
Monat 23- < 24	2.202	4	0,1	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	4	0,2	1.870	3	0,2
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	1	0,1
Monat 26- < 27	1.165	1	0,1	1.178	4	0,3
Monat 27- < 28	887	2	0,2	887	2	0,2
Monat 28- < 29	621	1	0,2	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat ≥ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

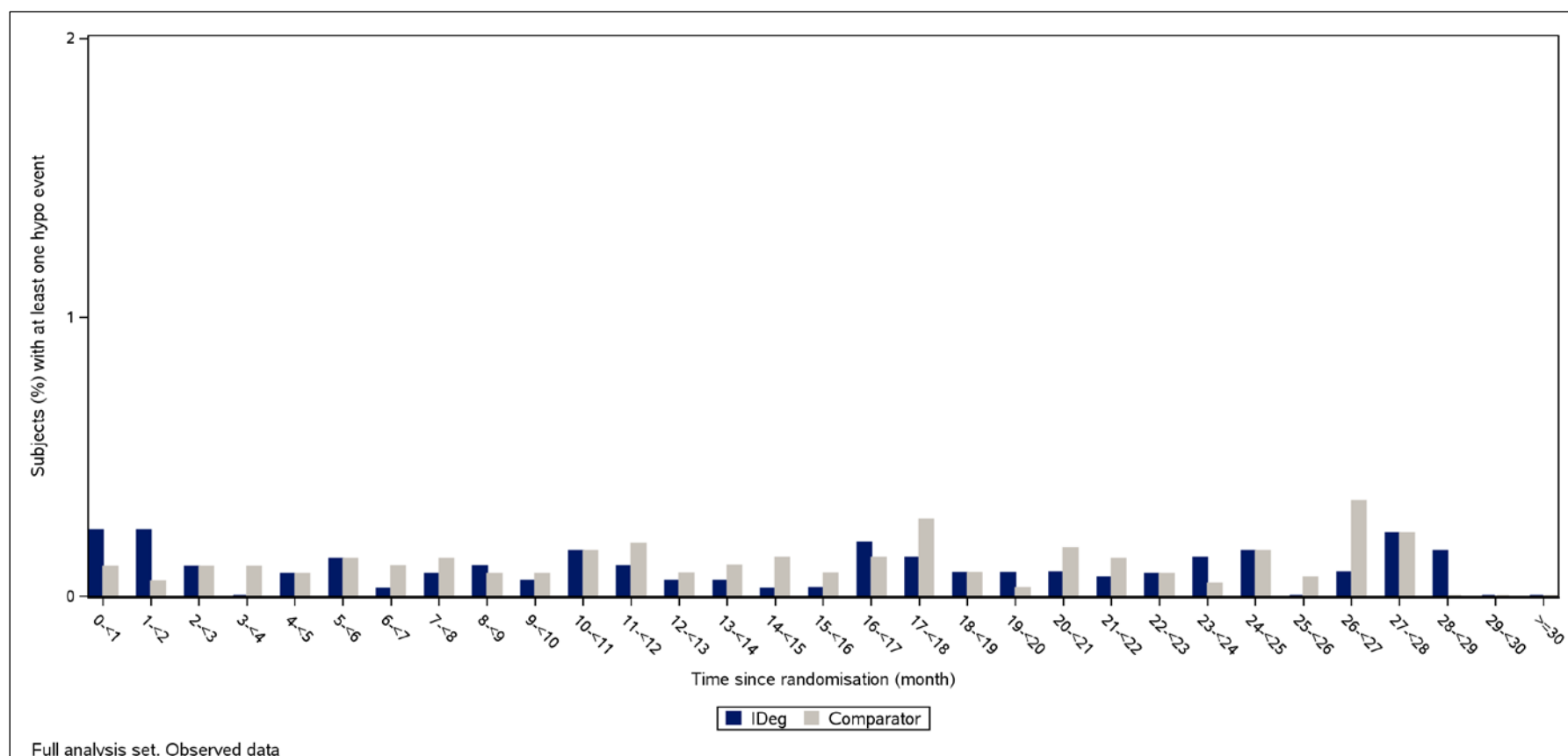


Abbildung 73: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.2.2: Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich aus Studie EX1250-4080

Tabelle 4-136: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	13 (0,3)	3.819	28 (0,7)	0,46 [0,24;0,90]	0,46 [0,24;0,89]	-0,00 [-0,01;-0,00]	0,0271 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). #: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

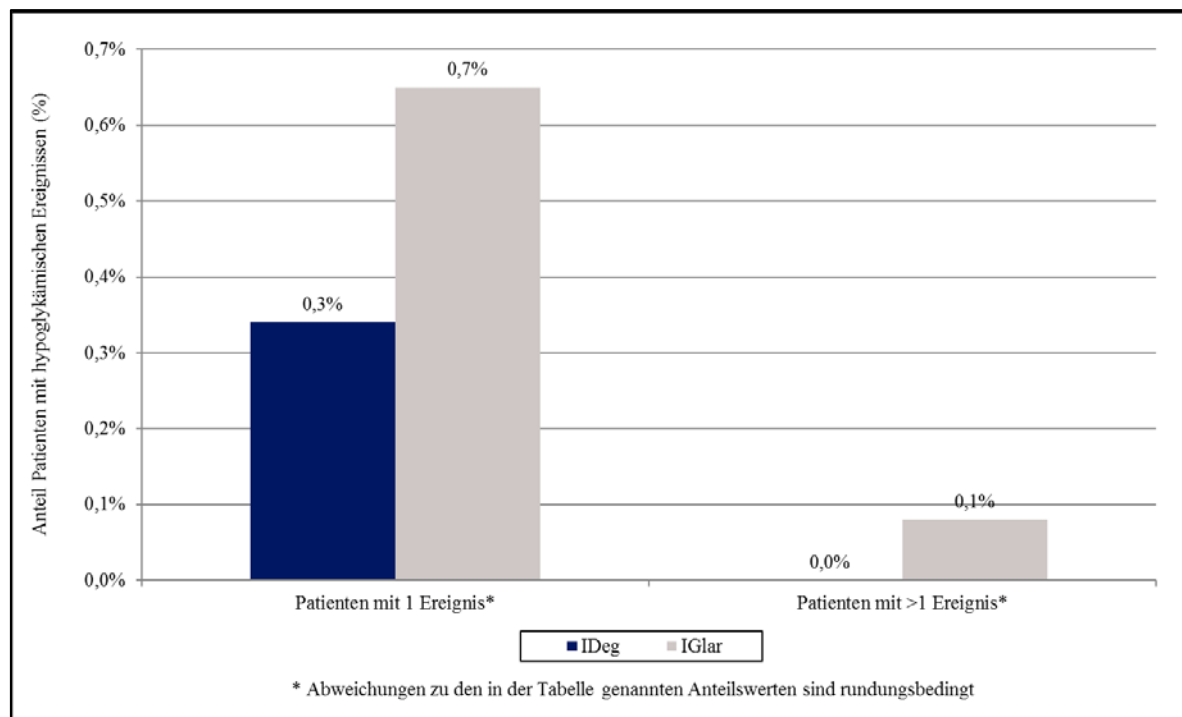


Abbildung 74: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	13	7.567,51	3.819	31	7.557,69	0,42 [0,21;0,83]	0,0124
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-138: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	2	0,1	3.819	1	0,0
Monat 1- < 2	3.810	0	0,0	3.812	0	0,0
Monat 2- < 3	3.802	0	0,0	3.806	3	0,1
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	0	0,0
Monat 4- < 5	3.786	0	0,0	3.781	1	0,0
Monat 5- < 6	3.780	3	0,1	3.770	0	0,0
Monat 6- < 7	3.774	1	0,0	3.762	1	0,0
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	2	0,1
Monat 8- < 9	3.756	1	0,0	3.752	1	0,0
Monat 9- < 10	3.746	0	0,0	3.740	2	0,1
Monat 10- < 11	3.738	0	0,0	3.723	0	0,0
Monat 11- < 12	3.728	0	0,0	3.712	2	0,1
Monat 12- < 13	3.714	0	0,0	3.708	1	0,0
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	0	0,0
Monat 14- < 15	3.697	0	0,0	3.688	0	0,0
Monat 15- < 16	3.686	2	0,1	3.668	2	0,1
Monat 16- < 17	3.671	1	0,0	3.652	3	0,1
Monat 17- < 18	3.656	1	0,0	3.642	1	0,0
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	1	0,0
Monat 19- < 20	3.626	2	0,1	3.614	2	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	0	0,0	3.498	2	0,1
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	1	0,0
Monat 22- < 23	2.543	0	0,0	2.538	2	0,1
Monat 23- < 24	2.202	0	0,0	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	1	0,1
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	0	0,0
Monat 27- < 28	887	0	0,0	887	0	0,0
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

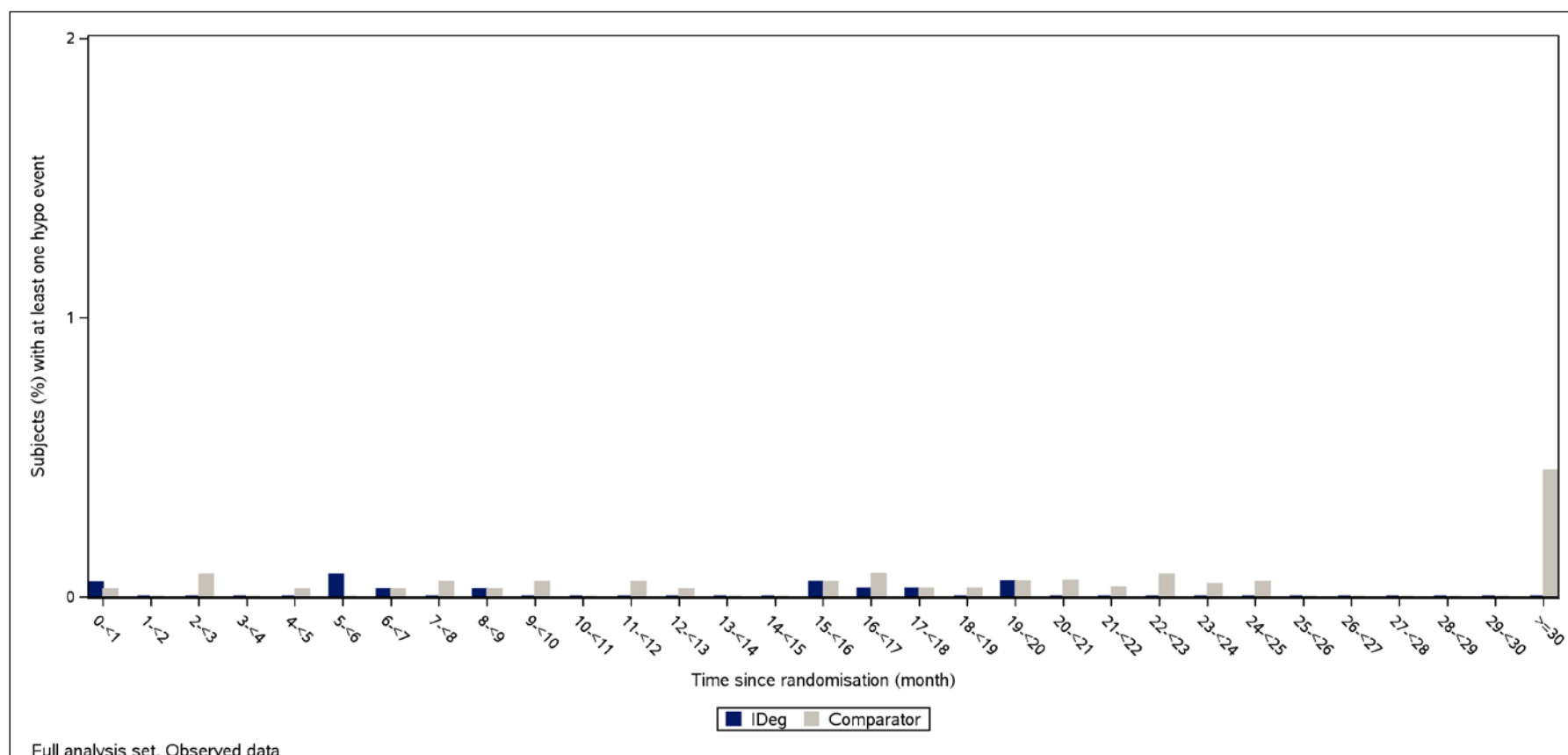


Abbildung 75: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.2.3: Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt aus Studie EX1250-4080

Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	99 (2,6)	3.819	118 (3,1)	0,84 [0,64;1,09]	0,83 [0,64;1,09]	-0,00 [-0,01;0,00]	0,2150 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). #: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

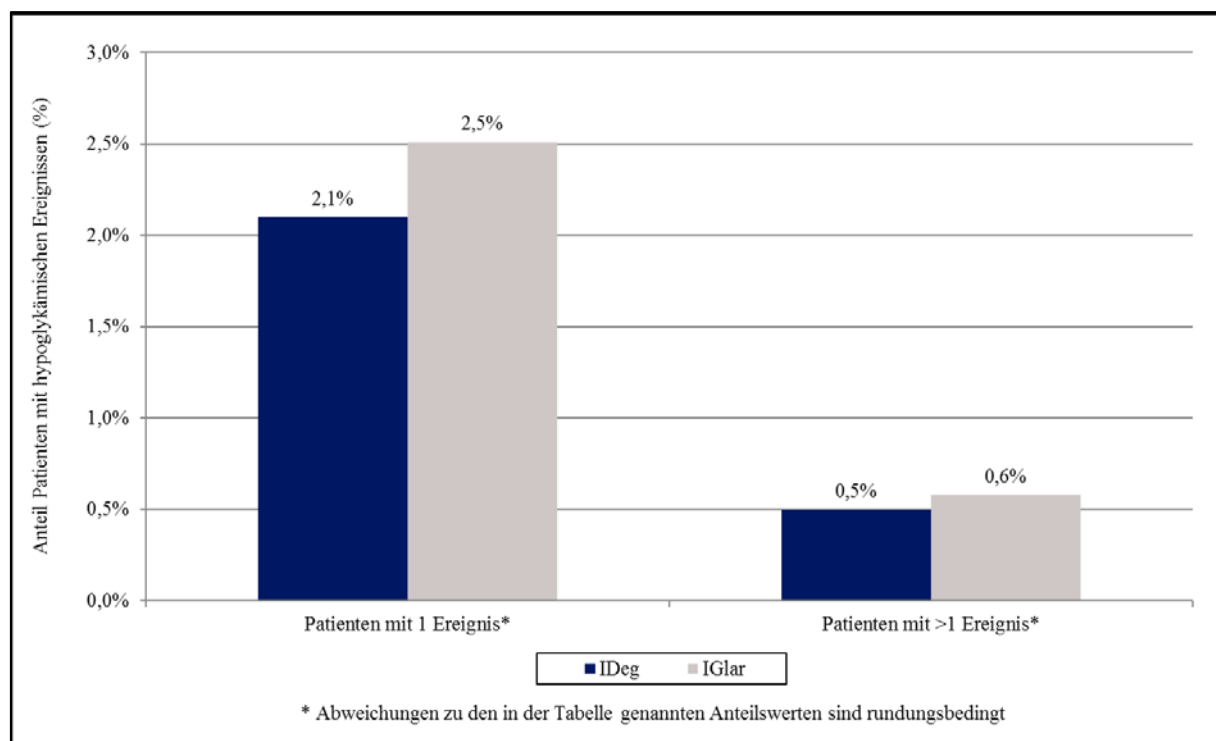


Abbildung 76: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-140: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	126	7.567,51	3.819	152	7.557,69	0,84 [0,62;1,13]	0,2383
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-141: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	13	0,3	3.819	6	0,2
Monat 1- < 2	3.810	10	0,3	3.812	4	0,1
Monat 2- < 3	3.802	4	0,1	3.806	7	0,2
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	4	0,1
Monat 4- < 5	3.786	5	0,1	3.781	4	0,1
Monat 5- < 6	3.780	9	0,2	3.770	6	0,2
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	5	0,1
Monat 7- < 8	3.763	3	0,1	3.760	7	0,2
Monat 8- < 9	3.756	6	0,1	3.752	4	0,1
Monat 9- < 10	3.746	6	0,1	3.740	7	0,2
Monat 10- < 11	3.738	7	0,2	3.723	7	0,2
Monat 11- < 12	3.728	6	0,2	3.712	9	0,2
Monat 12- < 13	3.714	2	0,1	3.708	4	0,1
Monat 13- < 14	3.709	3	0,1	3.696	8	0,2
Monat 14- < 15	3.697	2	0,1	3.688	5	0,1
Monat 15- < 16	3.686	3	0,1	3.668	5	0,1
Monat 16- < 17	3.671	9	0,2	3.652	8	0,2
Monat 17- < 18	3.656	6	0,2	3.642	12	0,3
Monat 18- < 19	3.640	3	0,1	3.631	4	0,1
Monat 19- < 20	3.626	6	0,1	3.614	3	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	3	0,1	3.498	8	0,2
Monat 21- < 22	3.003	2	0,1	2.993	5	0,2
Monat 22- < 23	2.543	3	0,1	2.538	5	0,2
Monat 23- < 24	2.202	4	0,1	2.222	2	0,1
Monat 24- < 25	1.865	5	0,2	1.870	5	0,3
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	1	0,1
Monat 26- < 27	1.165	1	0,1	1.178	4	0,3
Monat 27- < 28	887	2	0,2	887	2	0,2
Monat 28- < 29	621	1	0,2	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

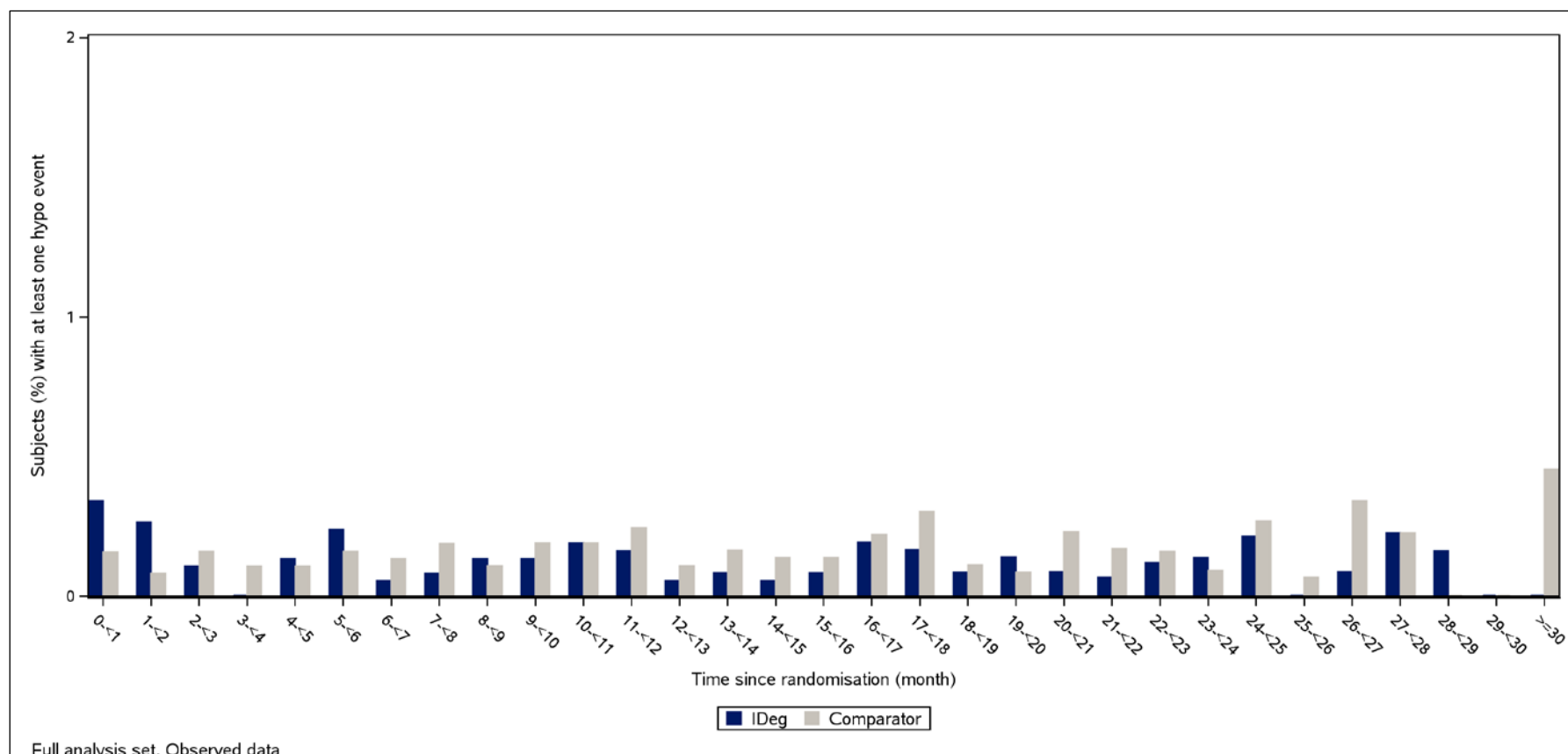


Abbildung 77: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.3: Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) aus Studie EX1250-4080**Anhang 4-G.3.1: Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber aus Studie EX1250-4080**

Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	64 (1,7)	3.819	74 (1,9)	0,87 [0,62;1,21]	0,86 [0,62;1,21]	-0,00 [-0,01;0,00]	0,4395 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

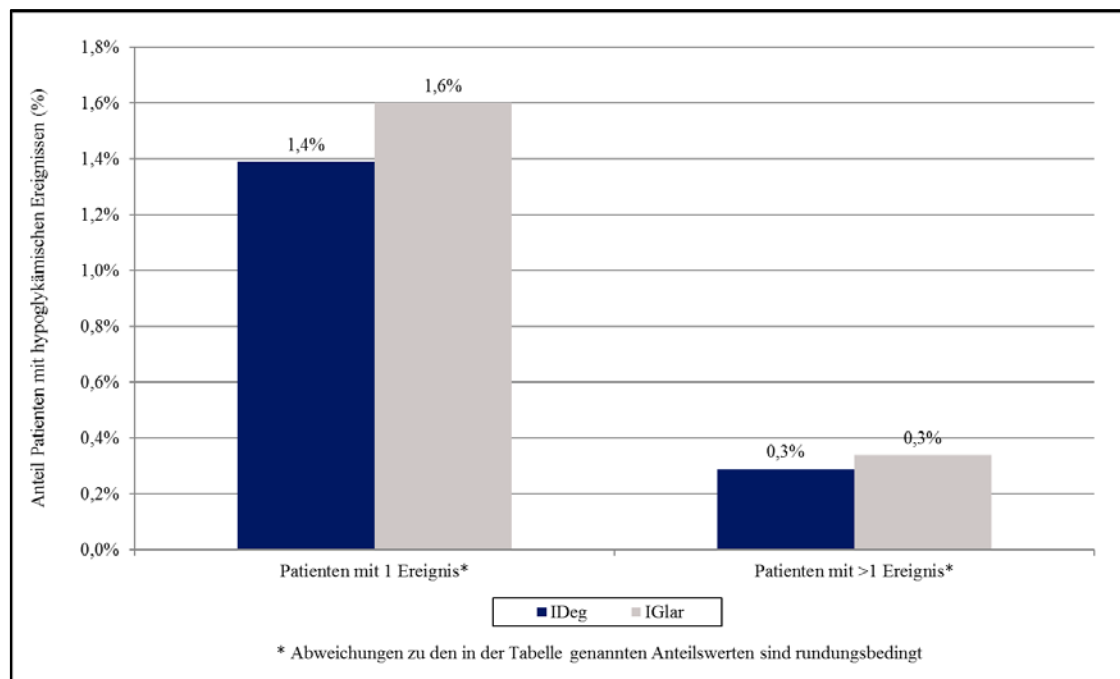


Abbildung 78: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	80	7.567,51	3.819	96	7.557,69	0,84 [0,58;1,22]	0,3506
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-144: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	7	0,2	3.819	3	0,1
Monat 1- < 2	3.810	6	0,2	3.812	3	0,1
Monat 2- < 3	3.802	3	0,1	3.806	6	0,1
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	4	0,1
Monat 4- < 5	3.786	2	0,1	3.781	2	0,1
Monat 5- < 6	3.780	7	0,2	3.770	4	0,1
Monat 6- < 7	3.774	1	0,0	3.762	4	0,1
Monat 7- < 8	3.763	4	0,1	3.760	6	0,2
Monat 8- < 9	3.756	3	0,1	3.752	2	0,1
Monat 9- < 10	3.746	2	0,1	3.740	1	0,0
Monat 10- < 11	3.738	5	0,1	3.723	3	0,1
Monat 11- < 12	3.728	2	0,1	3.712	6	0,2
Monat 12- < 13	3.714	2	0,1	3.708	2	0,1
Monat 13- < 14	3.709	2	0,1	3.696	5	0,1
Monat 14- < 15	3.697	1	0,0	3.688	4	0,1
Monat 15- < 16	3.686	0	0,0	3.668	3	0,1
Monat 16- < 17	3.671	6	0,1	3.652	5	0,1
Monat 17- < 18	3.656	4	0,1	3.642	8	0,2
Monat 18- < 19	3.640	2	0,1	3.631	2	0,1
Monat 19- < 20	3.626	5	0,1	3.614	1	0,0

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

Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	3	0,1	3.498	5	0,1
Monat 21- < 22	3.003	1	0,0	2.993	3	0,1
Monat 22- < 23	2.543	2	0,1	2.538	5	0,2
Monat 23- < 24	2.202	3	0,1	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	3	0,1	1.870	1	0,1
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	1	0,1
Monat 26- < 27	1.165	1	0,1	1.178	4	0,3
Monat 27- < 28	887	2	0,2	887	2	0,2
Monat 28- < 29	621	1	0,2	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

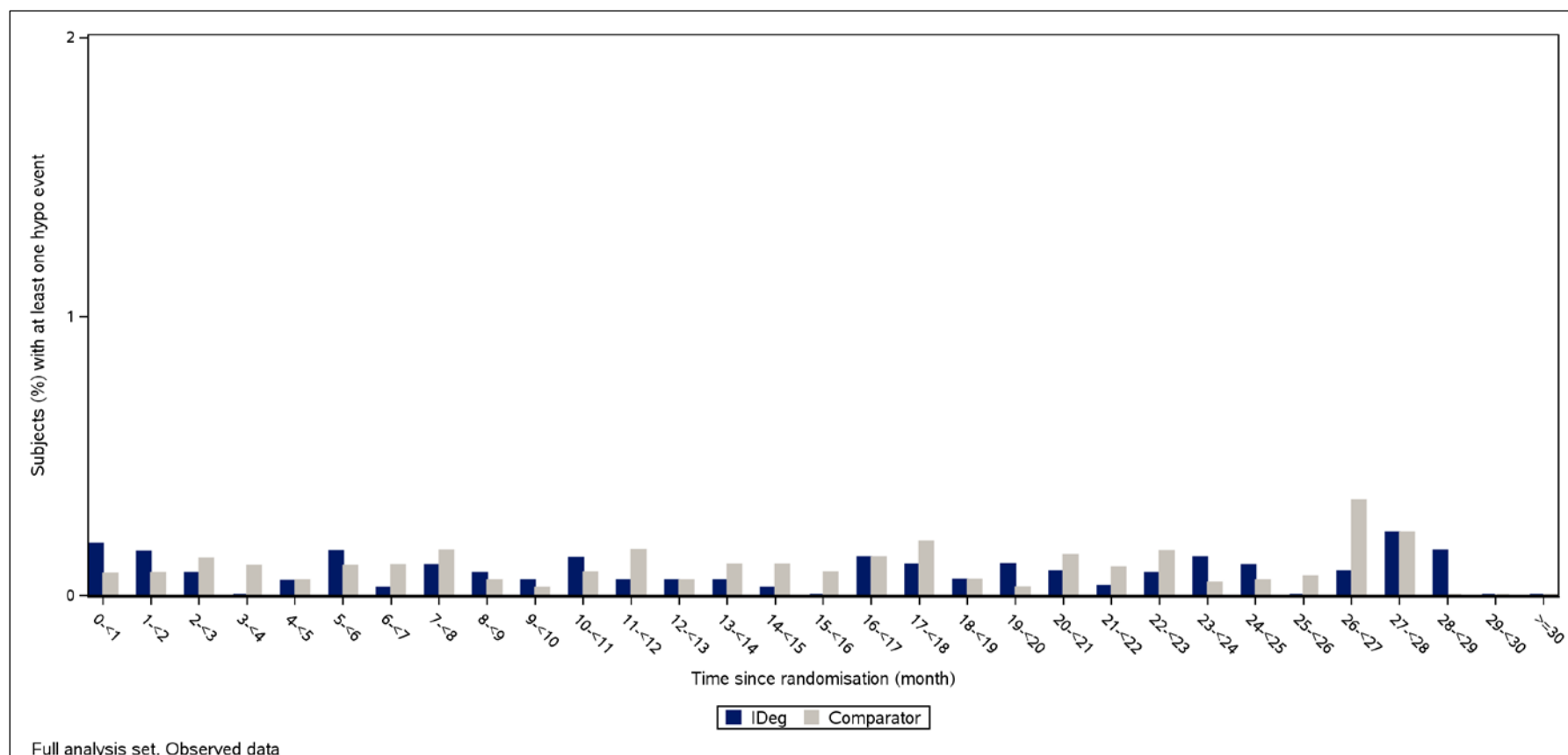


Abbildung 79: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.3.2: Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich aus Studie EX1250-4080

Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	11 (0,3)	3.819	26 (0,7)	0,42 [0,21;0,86]	0,42 [0,21;0,85]	-0,00 [-0,01;-0,00]	0,0198 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). #: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

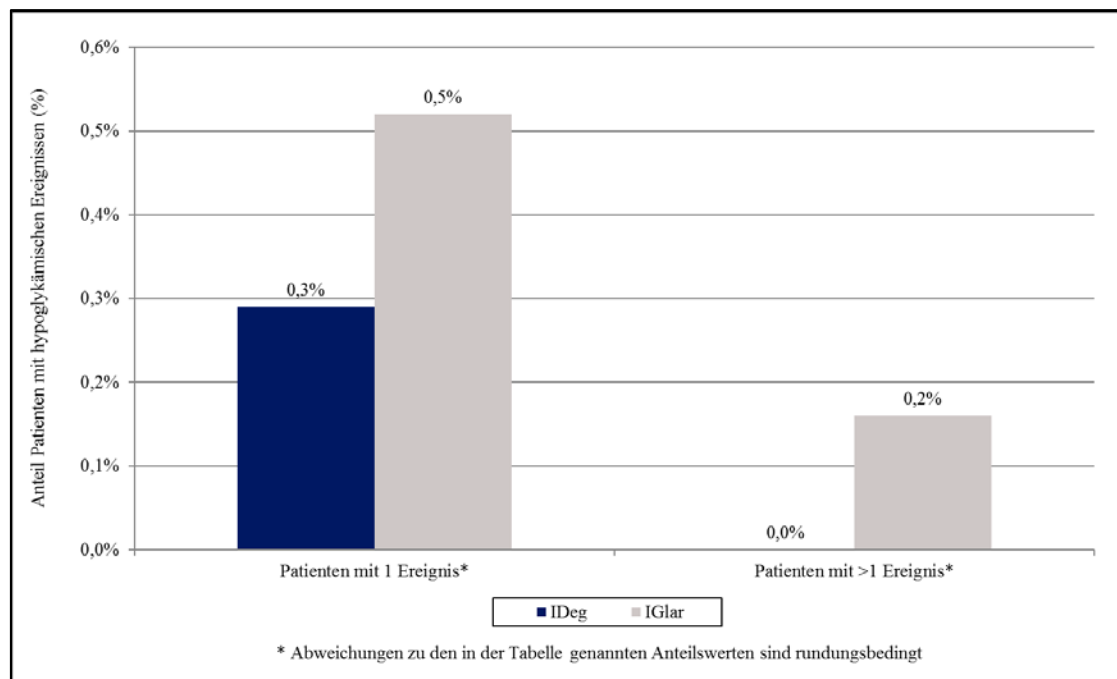


Abbildung 80: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	11	7.567,51	3.819	36	7.557,69	0,31 [0,14;0,68]	0,0034
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-147: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	2	0,1	3.819	2	0,0
Monat 1- < 2	3.810	0	0,0	3.812	0	0,0
Monat 2- < 3	3.802	0	0,0	3.806	0	0,0
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	0	0,0
Monat 4- < 5	3.786	0	0,0	3.781	1	0,0
Monat 5- < 6	3.780	2	0,1	3.770	0	0,0
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	1	0,0
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	1	0,0
Monat 8- < 9	3.756	1	0,0	3.752	1	0,0
Monat 9- < 10	3.746	0	0,0	3.740	1	0,0
Monat 10- < 11	3.738	0	0,0	3.723	2	0,1
Monat 11- < 12	3.728	0	0,0	3.712	5	0,1
Monat 12- < 13	3.714	0	0,0	3.708	2	0,1
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	1	0,0
Monat 14- < 15	3.697	0	0,0	3.688	1	0,0
Monat 15- < 16	3.686	1	0,0	3.668	3	0,1
Monat 16- < 17	3.671	1	0,0	3.652	2	0,1
Monat 17- < 18	3.656	0	0,0	3.642	2	0,1
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	1	0,0
Monat 19- < 20	3.626	2	0,1	3.614	2	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	0	0,0	3.498	2	0,1
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	1	0,0
Monat 22- < 23	2.543	0	0,0	2.538	1	0,0
Monat 23- < 24	2.202	0	0,0	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	1	0,1
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	2	0,1
Monat 27- < 28	887	0	0,0	887	0	0,0
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

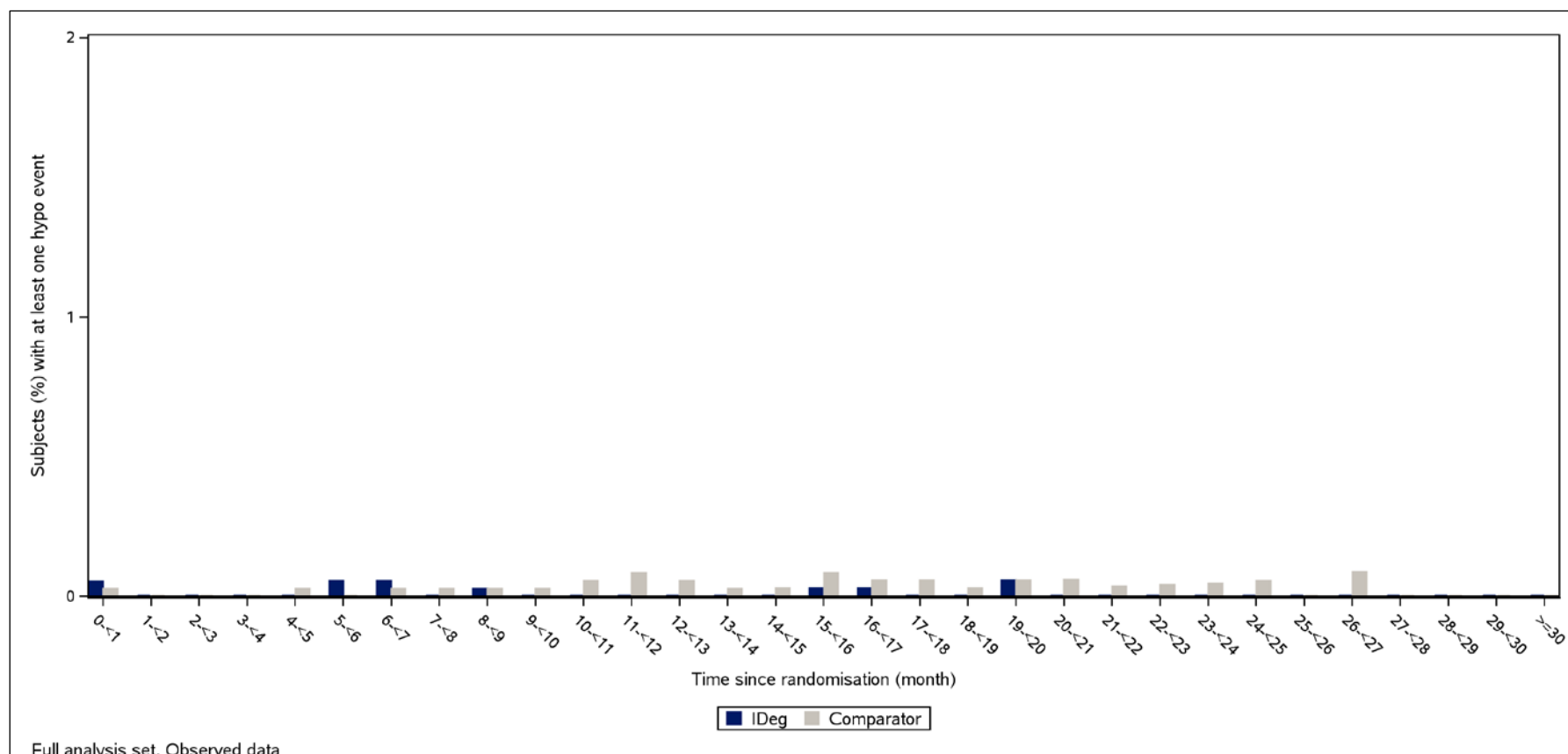


Abbildung 81: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.3.3: Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt aus Studie EX1250-4080

Tabelle 4-148: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	82 (2,1)	3.819	102 (2,7)	0,80 [0,60;1,07]	0,80 [0,60;1,07]	-0,01 [-0,01;0,00]	0,1560 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

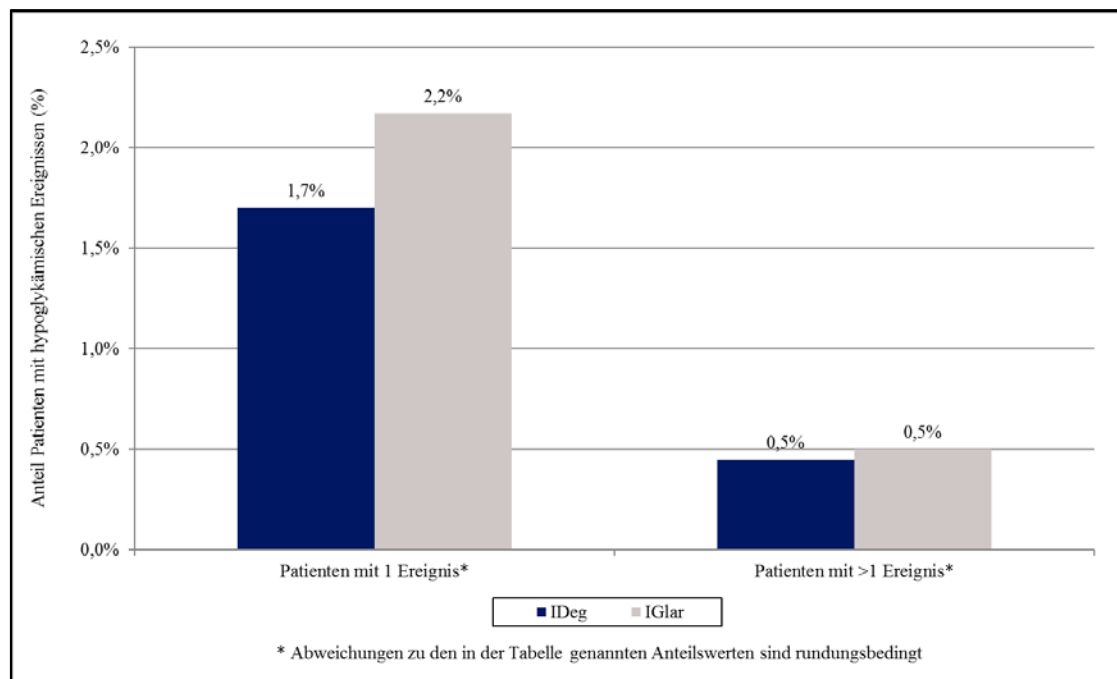


Abbildung 82: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	104	7.567,51	3.819	140	7.557,69	0,76 [0,54;1,05]	0,0993
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-150: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Seite: 509 Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	10	0,3	3.819	6	0,1
Monat 1- < 2	3.810	7	0,2	3.812	3	0,1
Monat 2- < 3	3.802	3	0,1	3.806	6	0,1
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	4	0,1
Monat 4- < 5	3.786	5	0,1	3.781	3	0,1
Monat 5- < 6	3.780	10	0,2	3.770	5	0,1
Monat 6- < 7	3.774	3	0,1	3.762	5	0,1
Monat 7- < 8	3.763	4	0,1	3.760	7	0,2
Monat 8- < 9	3.756	5	0,1	3.752	3	0,1
Monat 9- < 10	3.746	5	0,1	3.740	4	0,1
Monat 10- < 11	3.738	5	0,1	3.723	6	0,2
Monat 11- < 12	3.728	3	0,1	3.712	11	0,2
Monat 12- < 13	3.714	2	0,1	3.708	4	0,1
Monat 13- < 14	3.709	2	0,1	3.696	7	0,2
Monat 14- < 15	3.697	1	0,0	3.688	5	0,1
Monat 15- < 16	3.686	1	0,0	3.668	6	0,2
Monat 16- < 17	3.671	7	0,1	3.652	7	0,2
Monat 17- < 18	3.656	4	0,1	3.642	10	0,2
Monat 18- < 19	3.640	2	0,1	3.631	3	0,1
Monat 19- < 20	3.626	7	0,2	3.614	3	0,1

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

Seite: 509 Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	3	0,1	3.498	7	0,2
Monat 21- < 22	3.003	1	0,0	2.993	5	0,2
Monat 22- < 23	2.543	2	0,1	2.538	6	0,2
Monat 23- < 24	2.202	3	0,1	2.222	2	0,1
Monat 24- < 25	1.865	4	0,2	1.870	3	0,2
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	1	0,1
Monat 26- < 27	1.165	1	0,1	1.178	6	0,4
Monat 27- < 28	887	2	0,2	887	2	0,2
Monat 28- < 29	621	2	0,3	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

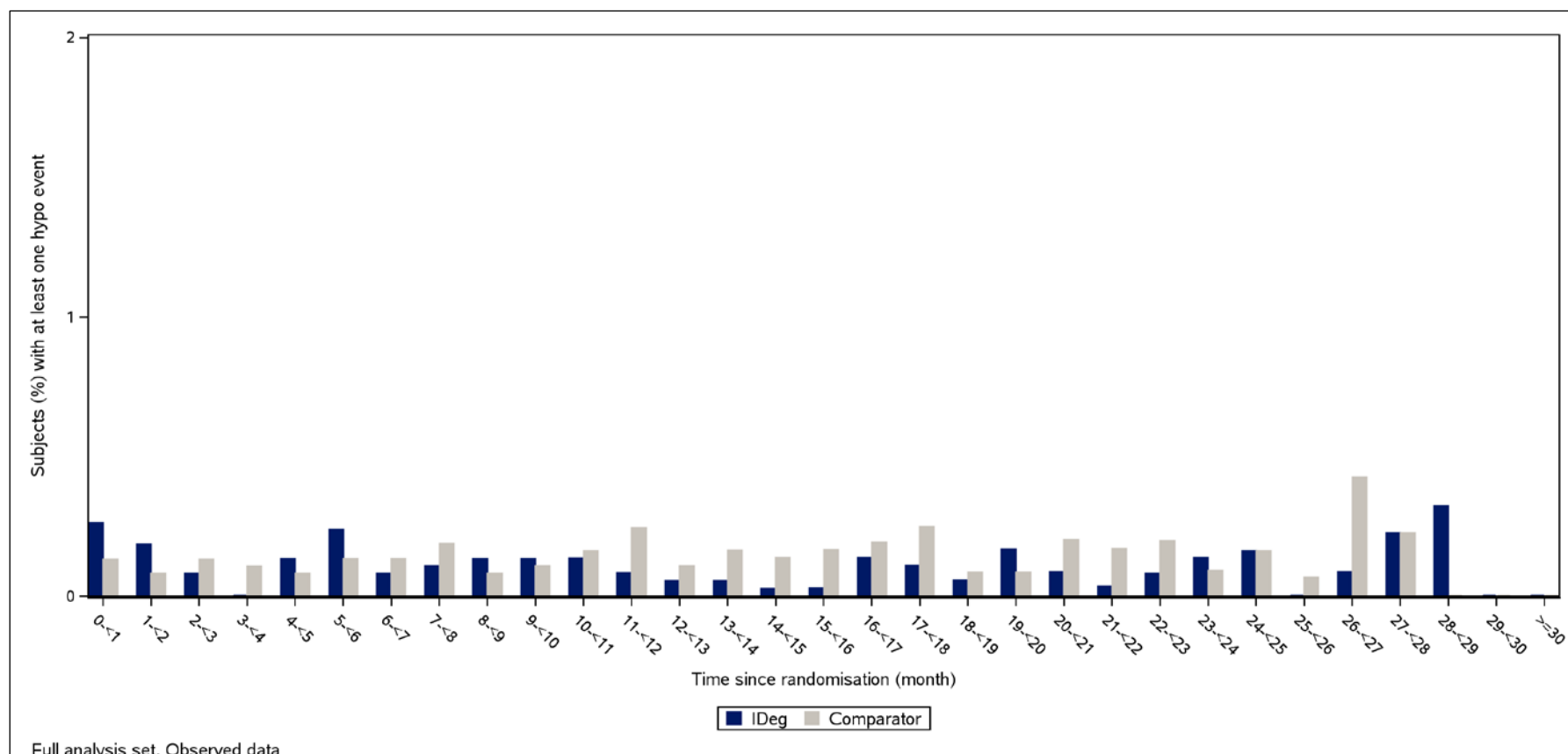


Abbildung 83: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.4: Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) aus Studie EX1250-4080**Anhang 4-G.4.1: Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber aus Studie EX1250-4080**

Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	108 (2,8)	3.819	148 (3,9)	0,73 [0,57;0,93]	0,72 [0,56;0,93]	-0,01 [-0,02;-0,00]	0,0130 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

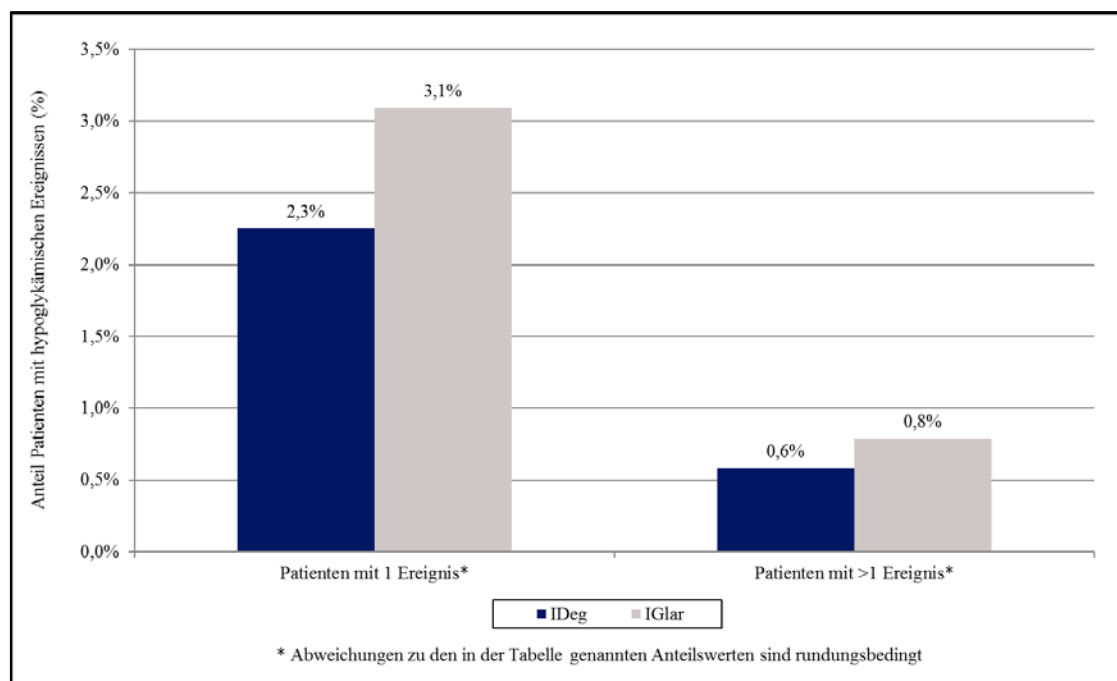


Abbildung 84: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	145	7.567,51	3.819	202	7.557,69	0,72 [0,55;0,96]	0,0231
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-153: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	21	0,5	3.819	23	0,4
Monat 1- < 2	3.810	10	0,2	3.812	13	0,3
Monat 2- < 3	3.802	12	0,3	3.806	9	0,2
Monat 3- < 4	3.793	4	0,1	3.796	9	0,2
Monat 4- < 5	3.786	6	0,2	3.781	9	0,2
Monat 5- < 6	3.780	10	0,2	3.770	10	0,3
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	5	0,1
Monat 7- < 8	3.763	3	0,1	3.760	7	0,2
Monat 8- < 9	3.756	5	0,1	3.752	4	0,1
Monat 9- < 10	3.746	5	0,1	3.740	13	0,2
Monat 10- < 11	3.738	7	0,2	3.723	5	0,1
Monat 11- < 12	3.728	6	0,2	3.712	6	0,2
Monat 12- < 13	3.714	1	0,0	3.708	5	0,1
Monat 13- < 14	3.709	2	0,1	3.696	8	0,2
Monat 14- < 15	3.697	3	0,1	3.688	10	0,3
Monat 15- < 16	3.686	0	0,0	3.668	5	0,1
Monat 16- < 17	3.671	8	0,2	3.652	6	0,2
Monat 17- < 18	3.656	6	0,1	3.642	14	0,3
Monat 18- < 19	3.640	4	0,1	3.631	2	0,1
Monat 19- < 20	3.626	6	0,1	3.614	7	0,2

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

Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	6	0,2	3.498	10	0,3
Monat 21- < 22	3.003	2	0,1	2.993	7	0,2
Monat 22- < 23	2.543	2	0,1	2.538	3	0,1
Monat 23- < 24	2.202	6	0,2	2.222	0	0,0
Monat 24- < 25	1.865	4	0,2	1.870	4	0,2
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	1	0,1
Monat 26- < 27	1.165	1	0,1	1.178	4	0,3
Monat 27- < 28	887	2	0,2	887	3	0,3
Monat 28- < 29	621	1	0,2	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

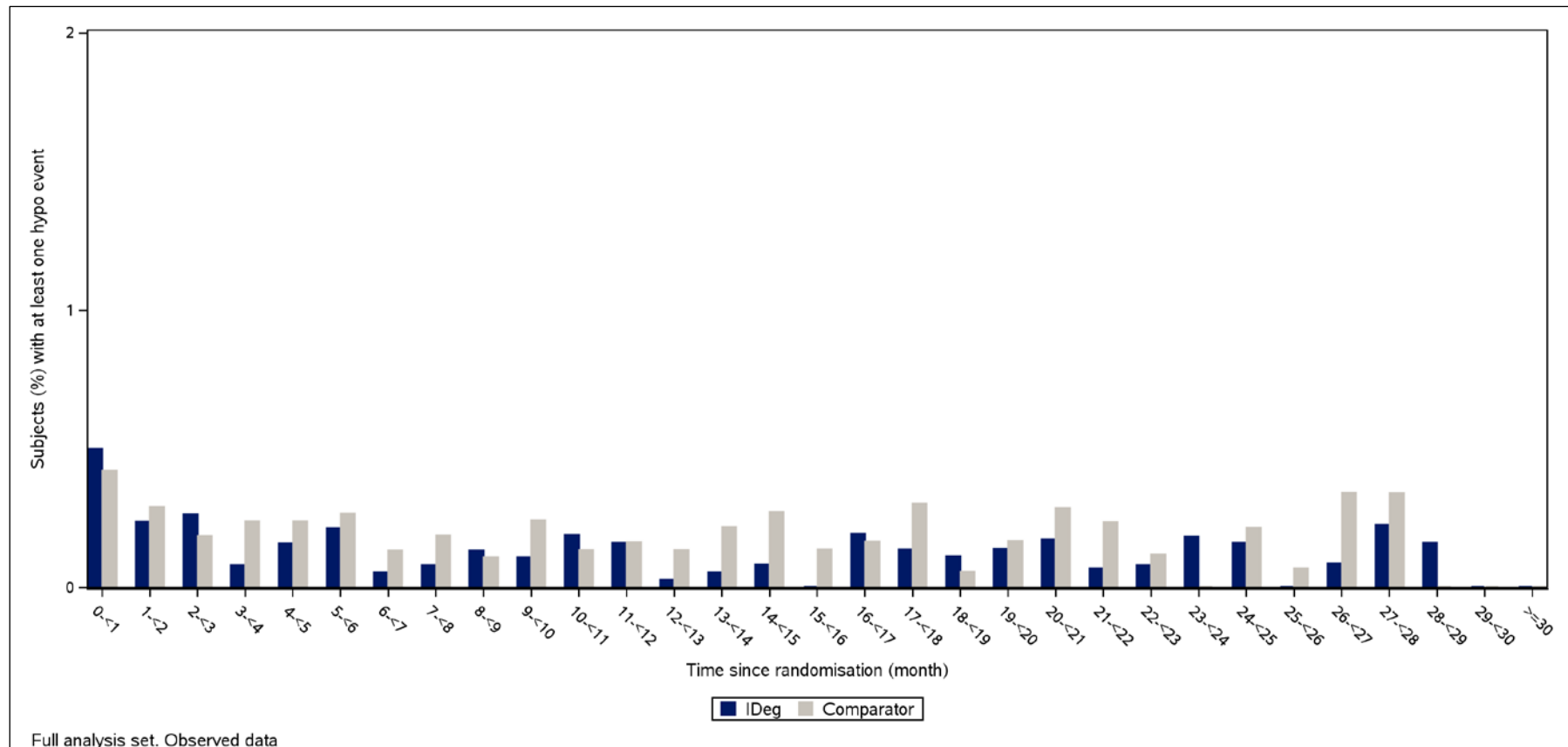


Abbildung 85: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.4.2: Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich aus Studie EX1250-4080

Tabelle 4-154: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	27 (0,7)	3.819	48 (1,3)	0,56 [0,35;0,90]	0,56 [0,35;0,90]	-0,01 [-0,01;-0,00]	0,0197 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). #: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

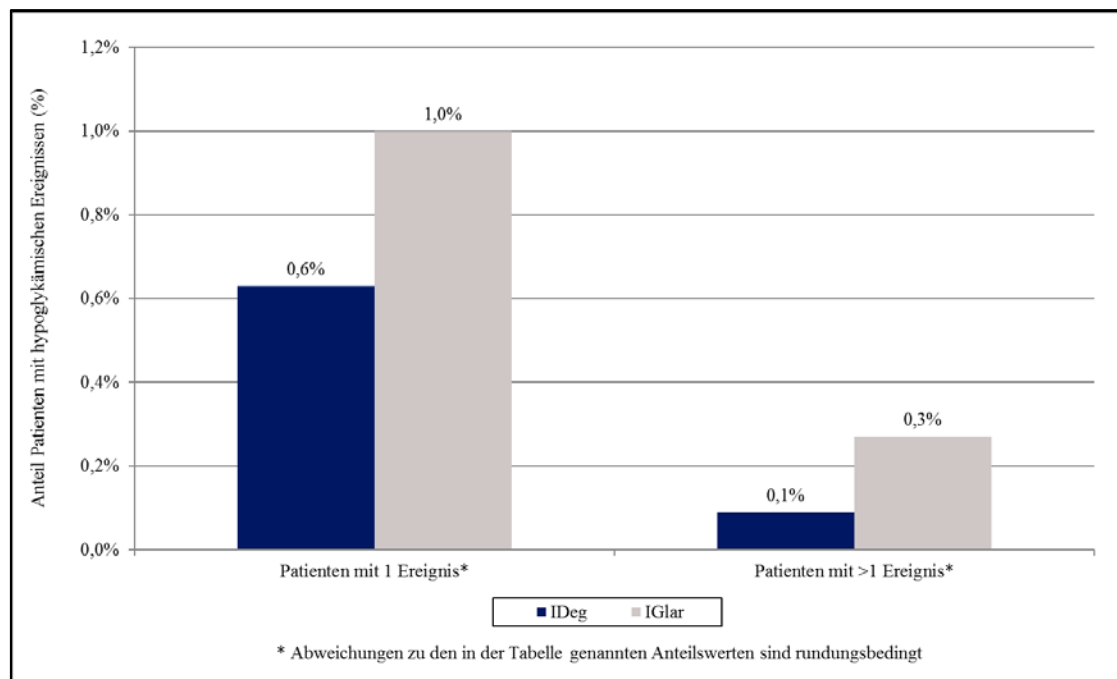


Abbildung 86: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	33	7.567,51	3.819	61	7.557,69	0,55 [0,33;0,91]	0,0214
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-156: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	4	0,1	3.819	9	0,2
Monat 1- < 2	3.810	2	0,0	3.812	1	0,0
Monat 2- < 3	3.802	3	0,1	3.806	2	0,1
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	2	0,1
Monat 4- < 5	3.786	2	0,1	3.781	4	0,1
Monat 5- < 6	3.780	5	0,1	3.770	0	0,0
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	3	0,1
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	1	0,0
Monat 8- < 9	3.756	1	0,0	3.752	3	0,1
Monat 9- < 10	3.746	1	0,0	3.740	3	0,1
Monat 10- < 11	3.738	1	0,0	3.723	1	0,0
Monat 11- < 12	3.728	1	0,0	3.712	4	0,1
Monat 12- < 13	3.714	1	0,0	3.708	2	0,1
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	3	0,1
Monat 14- < 15	3.697	0	0,0	3.688	2	0,1
Monat 15- < 16	3.686	2	0,1	3.668	5	0,1
Monat 16- < 17	3.671	1	0,0	3.652	4	0,1
Monat 17- < 18	3.656	2	0,1	3.642	1	0,0
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	1	0,0
Monat 19- < 20	3.626	4	0,1	3.614	2	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	0	0,0	3.498	2	0,1
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	2	0,1
Monat 22- < 23	2.543	0	0,0	2.538	0	0,0
Monat 23- < 24	2.202	1	0,0	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	1	0,1
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	1	0,1
Monat 27- < 28	887	0	0,0	887	0	0,0
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

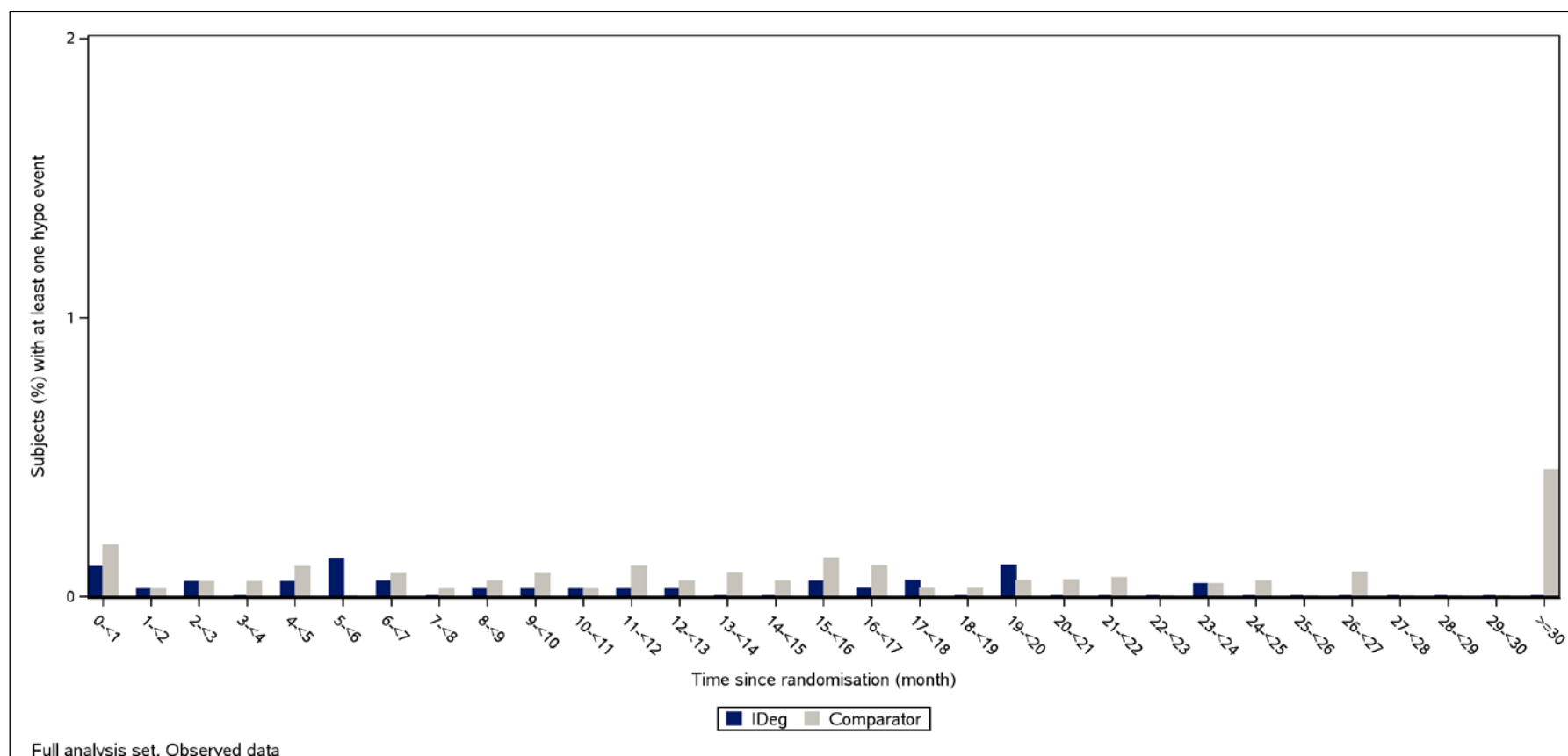


Abbildung 87: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.4.3: Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt aus Studie EX1250-4080

Tabelle 4-157: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	137 (3,6)	3.819	188 (4,9)	0,73 [0,59;0,90]	0,72 [0,57;0,90]	-0,01 [-0,02;-0,00]	0,0045 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). #: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

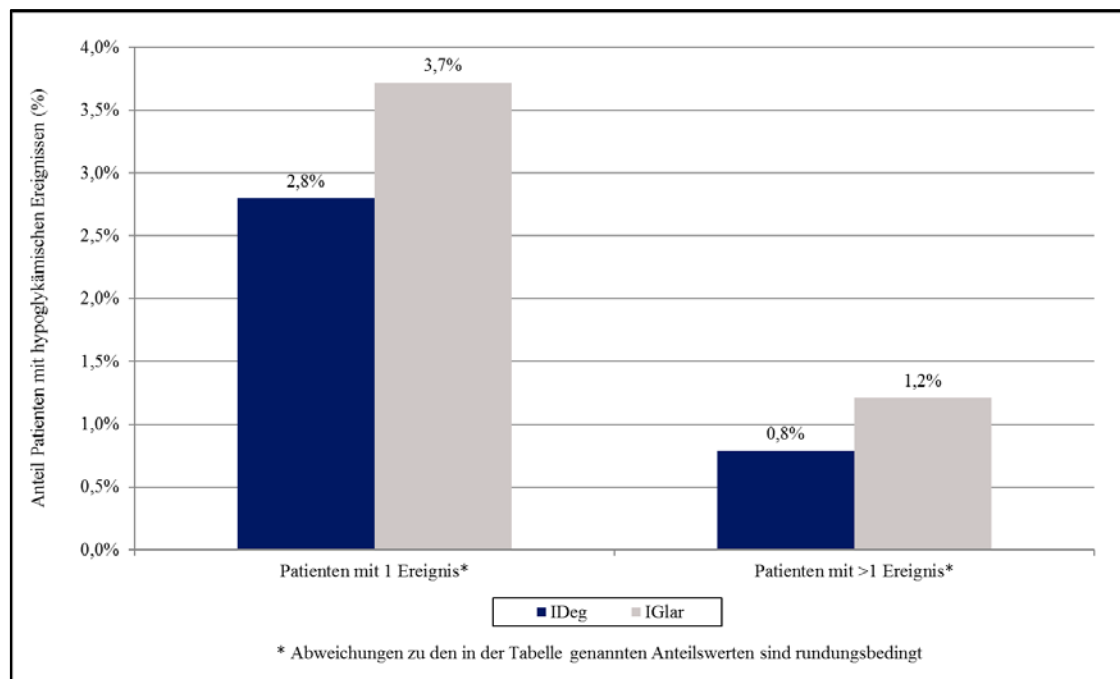


Abbildung 88: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-158: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	195	7.567,51	3.819	282	7.557,69	0,70 [0,54;0,91]	0,0069
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-159: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	27	0,7	3.819	32	0,5
Monat 1- < 2	3.810	13	0,3	3.812	19	0,3
Monat 2- < 3	3.802	15	0,3	3.806	11	0,2
Monat 3- < 4	3.793	4	0,1	3.796	12	0,3
Monat 4- < 5	3.786	9	0,2	3.781	14	0,4
Monat 5- < 6	3.780	15	0,3	3.770	11	0,3
Monat 6- < 7	3.774	4	0,1	3.762	9	0,2
Monat 7- < 8	3.763	3	0,1	3.760	8	0,2
Monat 8- < 9	3.756	7	0,2	3.752	7	0,2
Monat 9- < 10	3.746	10	0,2	3.740	18	0,3
Monat 10- < 11	3.738	10	0,3	3.723	9	0,2
Monat 11- < 12	3.728	9	0,2	3.712	10	0,3
Monat 12- < 13	3.714	2	0,1	3.708	7	0,2
Monat 13- < 14	3.709	3	0,1	3.696	13	0,3
Monat 14- < 15	3.697	3	0,1	3.688	12	0,3
Monat 15- < 16	3.686	2	0,1	3.668	10	0,3
Monat 16- < 17	3.671	9	0,2	3.652	10	0,3
Monat 17- < 18	3.656	8	0,2	3.642	16	0,4
Monat 18- < 19	3.640	4	0,1	3.631	3	0,1
Monat 19- < 20	3.626	10	0,2	3.614	9	0,2

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

Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	6	0,2	3.498	12	0,3
Monat 21- < 22	3.003	2	0,1	2.993	10	0,3
Monat 22- < 23	2.543	3	0,1	2.538	3	0,1
Monat 23- < 24	2.202	7	0,2	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	5	0,2	1.870	6	0,3
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	1	0,1
Monat 26- < 27	1.165	1	0,1	1.178	5	0,4
Monat 27- < 28	887	2	0,2	887	3	0,3
Monat 28- < 29	621	2	0,3	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

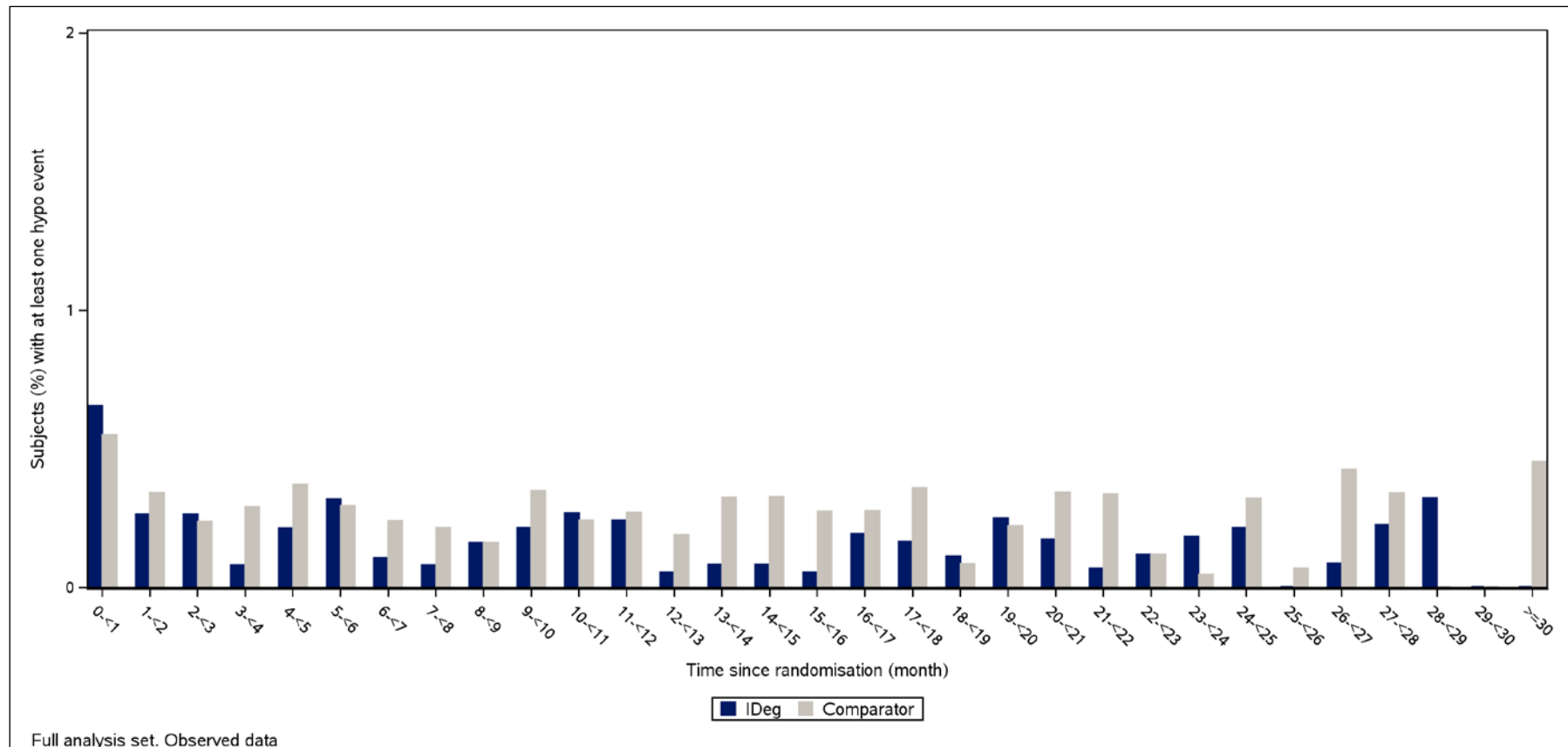


Abbildung 89: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.5: Schwere Hypoglykämien während des Schlafs aus Studie EX1250-4080**Anhang 4-G.5.1: Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs**

Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	45 (1,2)	3.819	84 (2,2)	0,54 [0,37;0,77]	0,53 [0,37;0,76]	-0,01 [-0,02;-0,00]	0,0007 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
[#] : Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

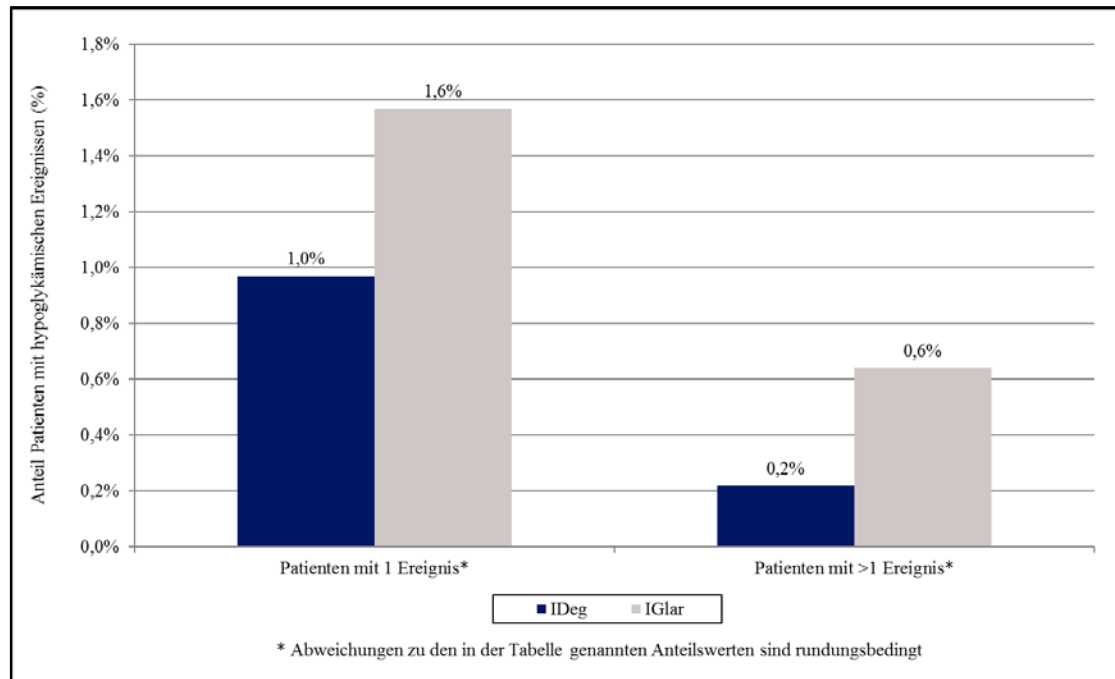


Abbildung 90: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	61	7.567,51	3.819	134	7.557,69	0,46 [0,31;0,70]	0,0003
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-162: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	6	0,2	3.819	15	0,2
Monat 1- < 2	3.810	2	0,0	3.812	6	0,2
Monat 2- < 3	3.802	8	0,1	3.806	3	0,1
Monat 3- < 4	3.793	1	0,0	3.796	8	0,2
Monat 4- < 5	3.786	4	0,1	3.781	3	0,1
Monat 5- < 6	3.780	5	0,1	3.770	2	0,1
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	4	0,1
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	2	0,1
Monat 8- < 9	3.756	4	0,1	3.752	2	0,0
Monat 9- < 10	3.746	1	0,0	3.740	11	0,1
Monat 10- < 11	3.738	2	0,1	3.723	6	0,1
Monat 11- < 12	3.728	3	0,1	3.712	10	0,2
Monat 12- < 13	3.714	1	0,0	3.708	4	0,1
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	8	0,2
Monat 14- < 15	3.697	1	0,0	3.688	2	0,1
Monat 15- < 16	3.686	5	0,1	3.668	7	0,2
Monat 16- < 17	3.671	4	0,1	3.652	5	0,1
Monat 17- < 18	3.656	1	0,0	3.642	6	0,2
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	4	0,1
Monat 19- < 20	3.626	4	0,1	3.614	4	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	1	0,0	3.498	5	0,1
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	4	0,1
Monat 22- < 23	2.543	1	0,0	2.538	2	0,1
Monat 23- < 24	2.202	3	0,1	2.222	4	0,2
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	0	0,0
Monat 25- < 26	1.506	1	0,1	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	5	0,2
Monat 27- < 28	887	1	0,1	887	1	0,1
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat ≥ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

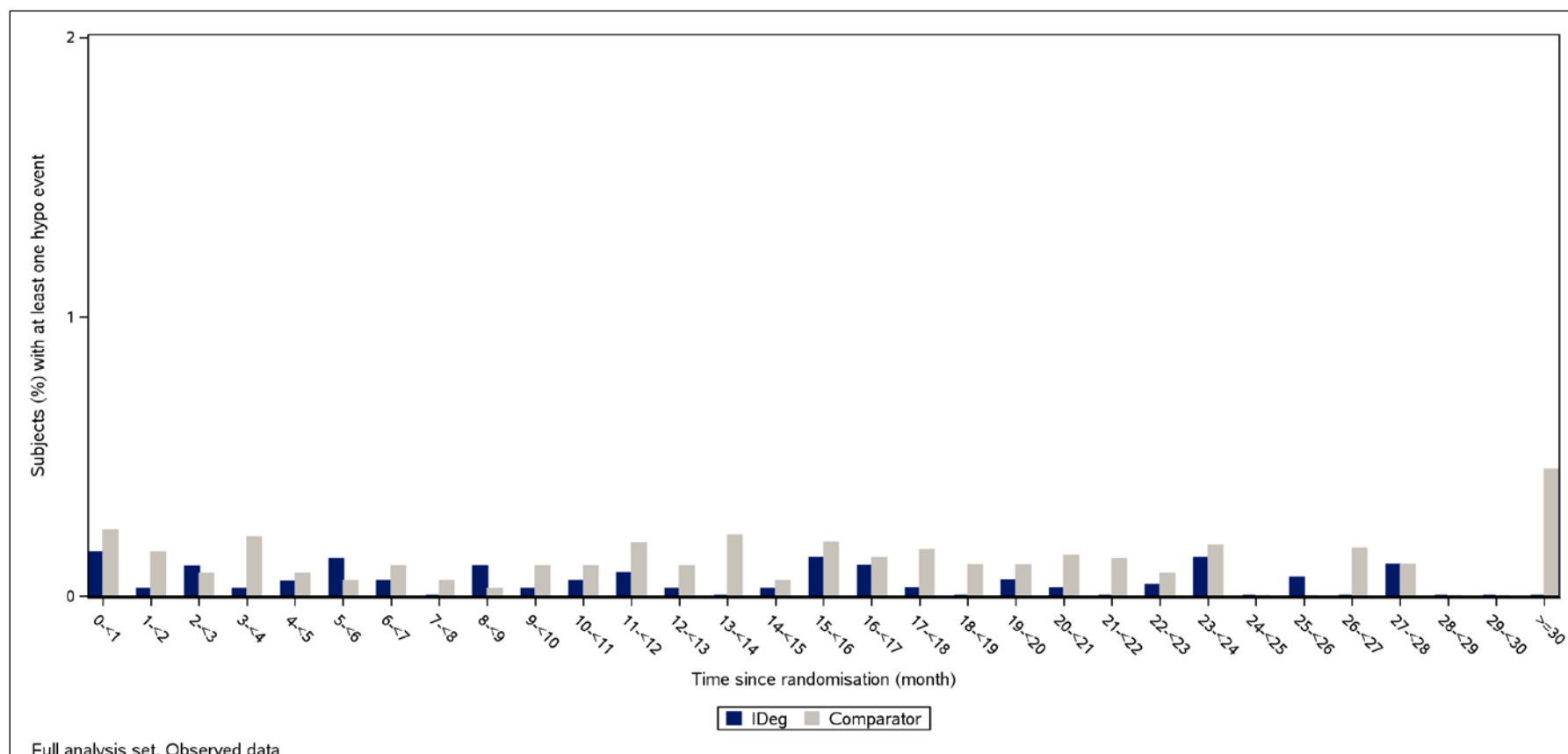


Abbildung 91: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.5.2: Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs

Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	36 (0,9)	3.819	59 (1,5)	0,61 [0,40;0,92]	0,61 [0,40;0,92]	-0,01 [-0,01;-0,00]	0,0226 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
[#] : Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

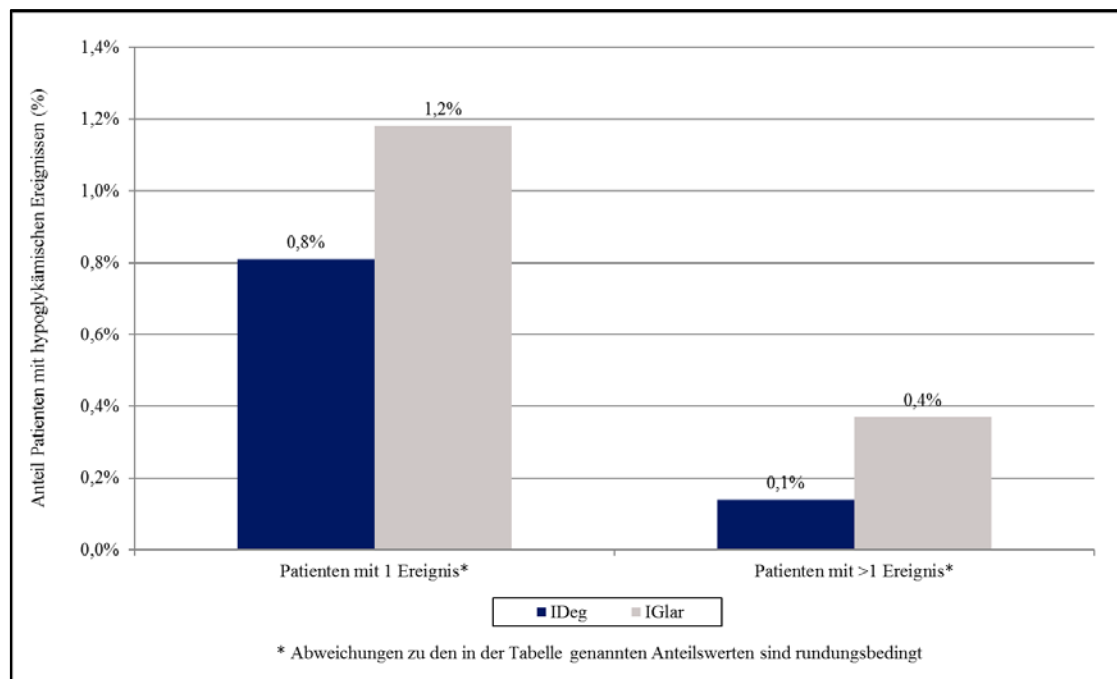


Abbildung 92: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-164: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	48	7.567,51	3.819	88	7.557,69	0,56 [0,35;0,90]	0,0157
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-165: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	5	0,1	3.819	9	0,2
Monat 1- < 2	3.810	2	0,0	3.812	4	0,1
Monat 2- < 3	3.802	8	0,1	3.806	2	0,1
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	4	0,1
Monat 4- < 5	3.786	4	0,1	3.781	2	0,1
Monat 5- < 6	3.780	5	0,1	3.770	1	0,0
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	3	0,1
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	1	0,0
Monat 8- < 9	3.756	2	0,1	3.752	2	0,0
Monat 9- < 10	3.746	1	0,0	3.740	8	0,1
Monat 10- < 11	3.738	1	0,0	3.723	2	0,1
Monat 11- < 12	3.728	2	0,1	3.712	6	0,1
Monat 12- < 13	3.714	1	0,0	3.708	3	0,1
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	6	0,2
Monat 14- < 15	3.697	1	0,0	3.688	2	0,1
Monat 15- < 16	3.686	4	0,1	3.668	5	0,1
Monat 16- < 17	3.671	3	0,1	3.652	4	0,1
Monat 17- < 18	3.656	1	0,0	3.642	4	0,1
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	1	0,0

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 19- < 20	3.626	2	0,1	3.614	2	0,1
Monat 20- < 21	3.510	0	0,0	3.498	4	0,1
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	3	0,1
Monat 22- < 23	2.543	1	0,0	2.538	1	0,0
Monat 23- < 24	2.202	2	0,1	2.222	2	0,1
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	0	0,0
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	5	0,2
Monat 27- < 28	887	1	0,1	887	1	0,1
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat ≥ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

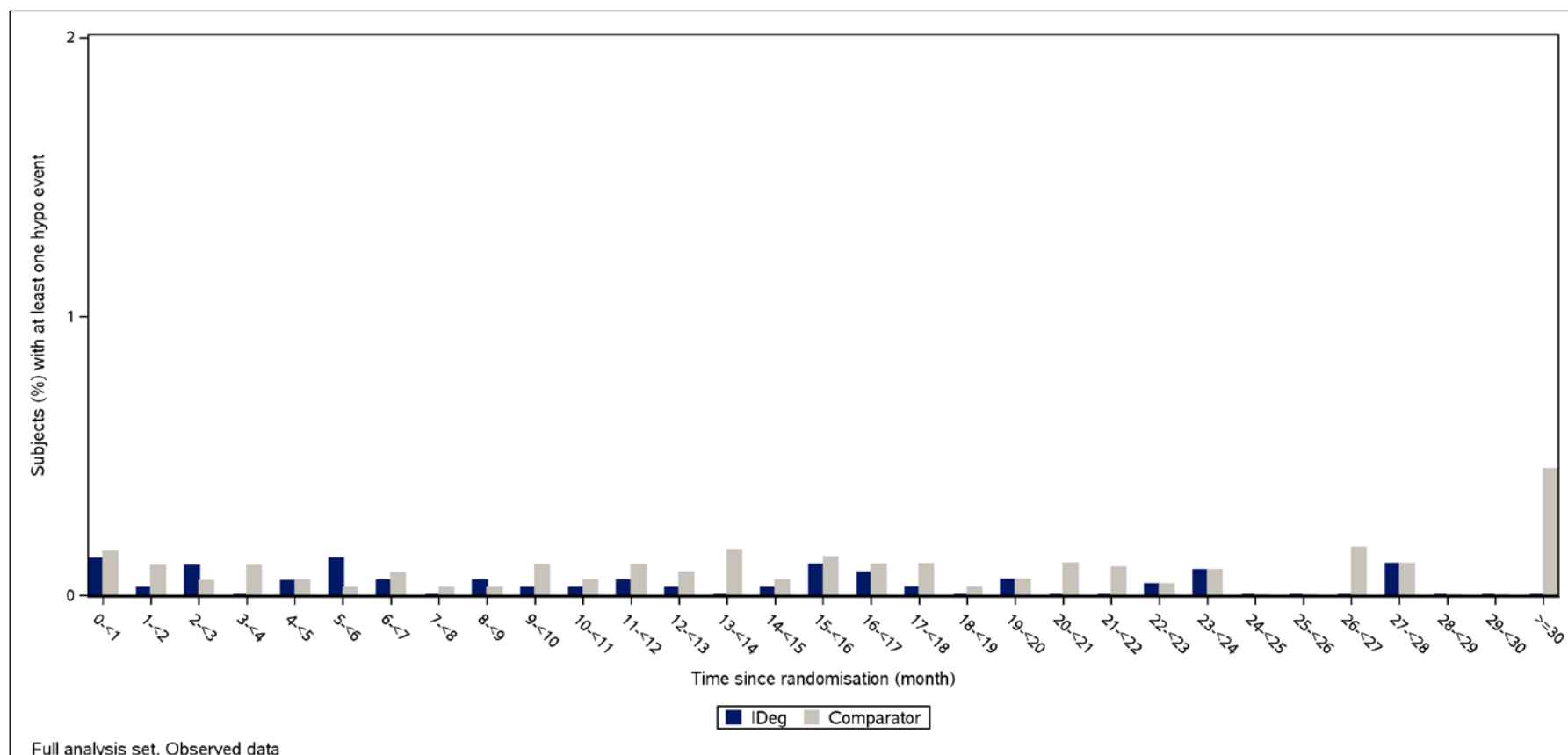


Abbildung 93: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.5.3: Sensitivitätsanalyse: Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs

Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	36 (0,9)	3.819	63 (1,6)	0,57 [0,38;0,86]	0,57 [0,38;0,86]	-0,01 [-0,01;-0,00]	0,0082 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
[#] : Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

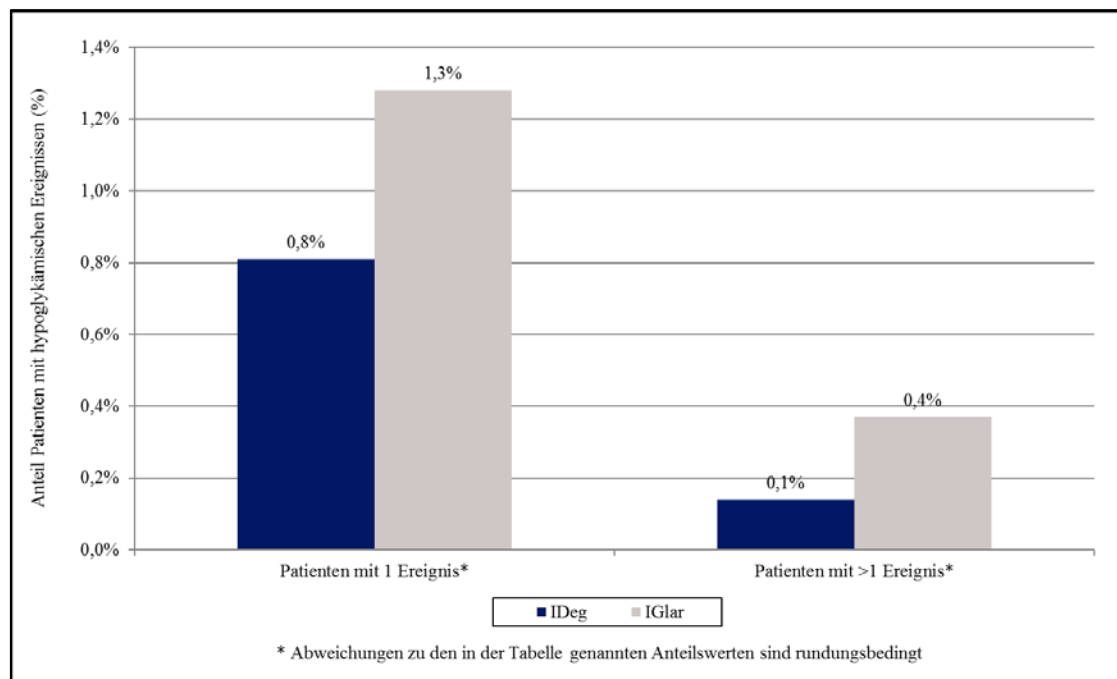


Abbildung 94: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-167: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	48	7.567,51	3.819	92	7.557,69	0,53 [0,34;0,85]	0,0076
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-168: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
	Monat	N	E	%	N	E
Monat 0- < 1	3.818	5	0,1	3.819	9	0,2
Monat 1- < 2	3.810	2	0,0	3.812	4	0,1
Monat 2- < 3	3.802	8	0,1	3.806	3	0,1
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	4	0,1
Monat 4- < 5	3.786	4	0,1	3.781	2	0,1
Monat 5- < 6	3.780	5	0,1	3.770	1	0,0
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	3	0,1
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	2	0,1
Monat 8- < 9	3.756	2	0,1	3.752	2	0,0
Monat 9- < 10	3.746	1	0,0	3.740	8	0,1
Monat 10- < 11	3.738	1	0,0	3.723	2	0,1
Monat 11- < 12	3.728	2	0,1	3.712	6	0,1
Monat 12- < 13	3.714	1	0,0	3.708	3	0,1
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	6	0,2
Monat 14- < 15	3.697	1	0,0	3.688	2	0,1
Monat 15- < 16	3.686	4	0,1	3.668	5	0,1
Monat 16- < 17	3.671	3	0,1	3.652	4	0,1
Monat 17- < 18	3.656	1	0,0	3.642	5	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	1	0,0
Monat 19- < 20	3.626	2	0,1	3.614	2	0,1
Monat 20- < 21	3.510	0	0,0	3.498	4	0,1
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	3	0,1
Monat 22- < 23	2.543	1	0,0	2.538	2	0,1
Monat 23- < 24	2.202	2	0,1	2.222	2	0,1
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	0	0,0
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	5	0,2
Monat 27- < 28	887	1	0,1	887	1	0,1
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat ≥ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

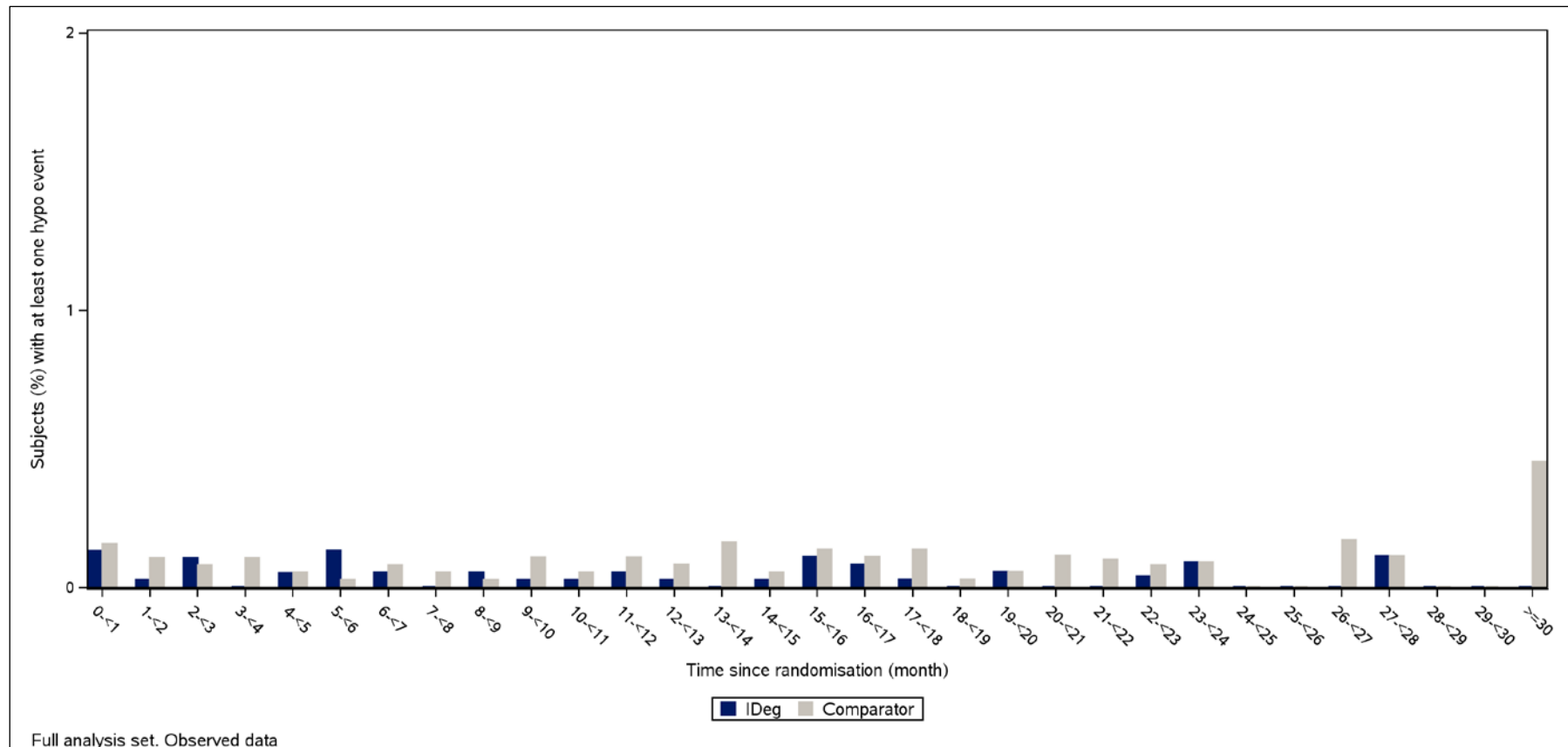


Abbildung 95: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE; Rettungssanitäter oder Arzt/i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.5.4: Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs aus Studie EX1250-4080

Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	17 (0,4)	3.819	17 (0,4)	1,00 [0,51;1,96]	1,00 [0,51;1,96]	0,00 [-0,00;0,00]	1,0000 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
[#] : Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

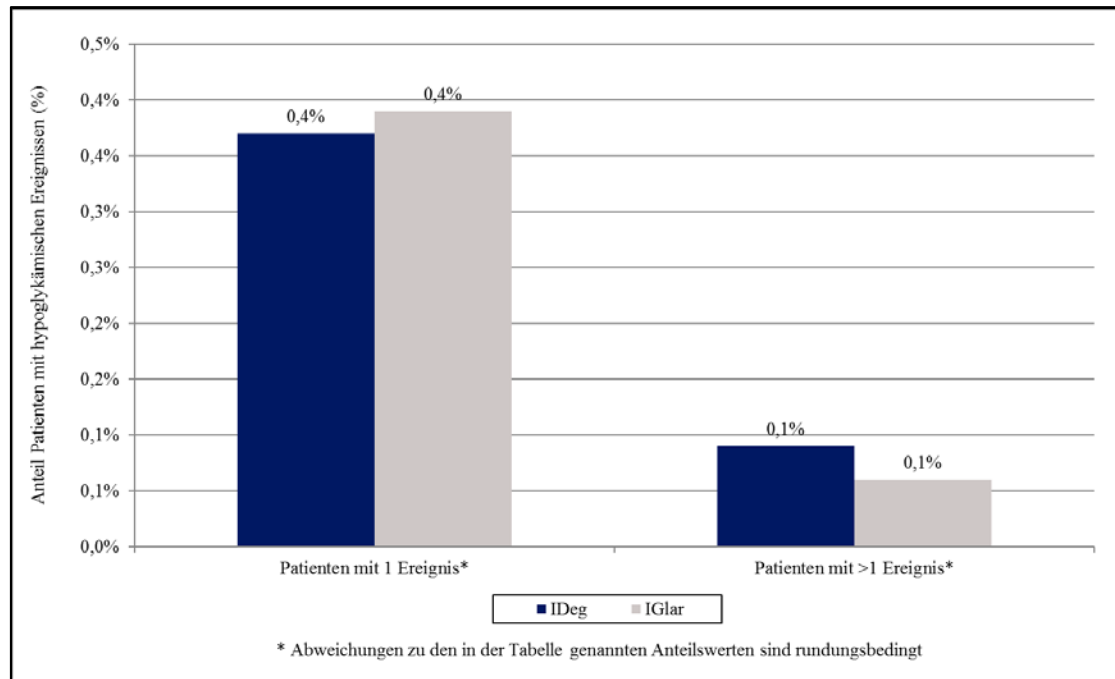


Abbildung 96: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-170: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	23	7.567,51	3.819	22	7.557,69	1,05 [0,49;2,23]	0,9076
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-171: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	2	0,1	3.819	0	0,0
Monat 1- < 2	3.810	0	0,0	3.812	0	0,0
Monat 2- < 3	3.802	4	0,1	3.806	0	0,0
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	2	0,1
Monat 4- < 5	3.786	3	0,0	3.781	0	0,0
Monat 5- < 6	3.780	2	0,1	3.770	0	0,0
Monat 6- < 7	3.774	1	0,0	3.762	1	0,0
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	1	0,0
Monat 8- < 9	3.756	2	0,1	3.752	0	0,0
Monat 9- < 10	3.746	1	0,0	3.740	2	0,1
Monat 10- < 11	3.738	0	0,0	3.723	0	0,0
Monat 11- < 12	3.728	0	0,0	3.712	2	0,1
Monat 12- < 13	3.714	0	0,0	3.708	1	0,0
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	2	0,1
Monat 14- < 15	3.697	1	0,0	3.688	0	0,0
Monat 15- < 16	3.686	4	0,1	3.668	2	0,1
Monat 16- < 17	3.671	1	0,0	3.652	0	0,0
Monat 17- < 18	3.656	1	0,0	3.642	2	0,1
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	0	0,0
Monat 19- < 20	3.626	0	0,0	3.614	0	0,0

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

Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	0	0,0	3.498	1	0,0
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	0	0,0
Monat 22- < 23	2.543	0	0,0	2.538	0	0,0
Monat 23- < 24	2.202	1	0,0	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	0	0,0
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	4	0,1
Monat 27- < 28	887	0	0,0	887	1	0,1
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt.						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

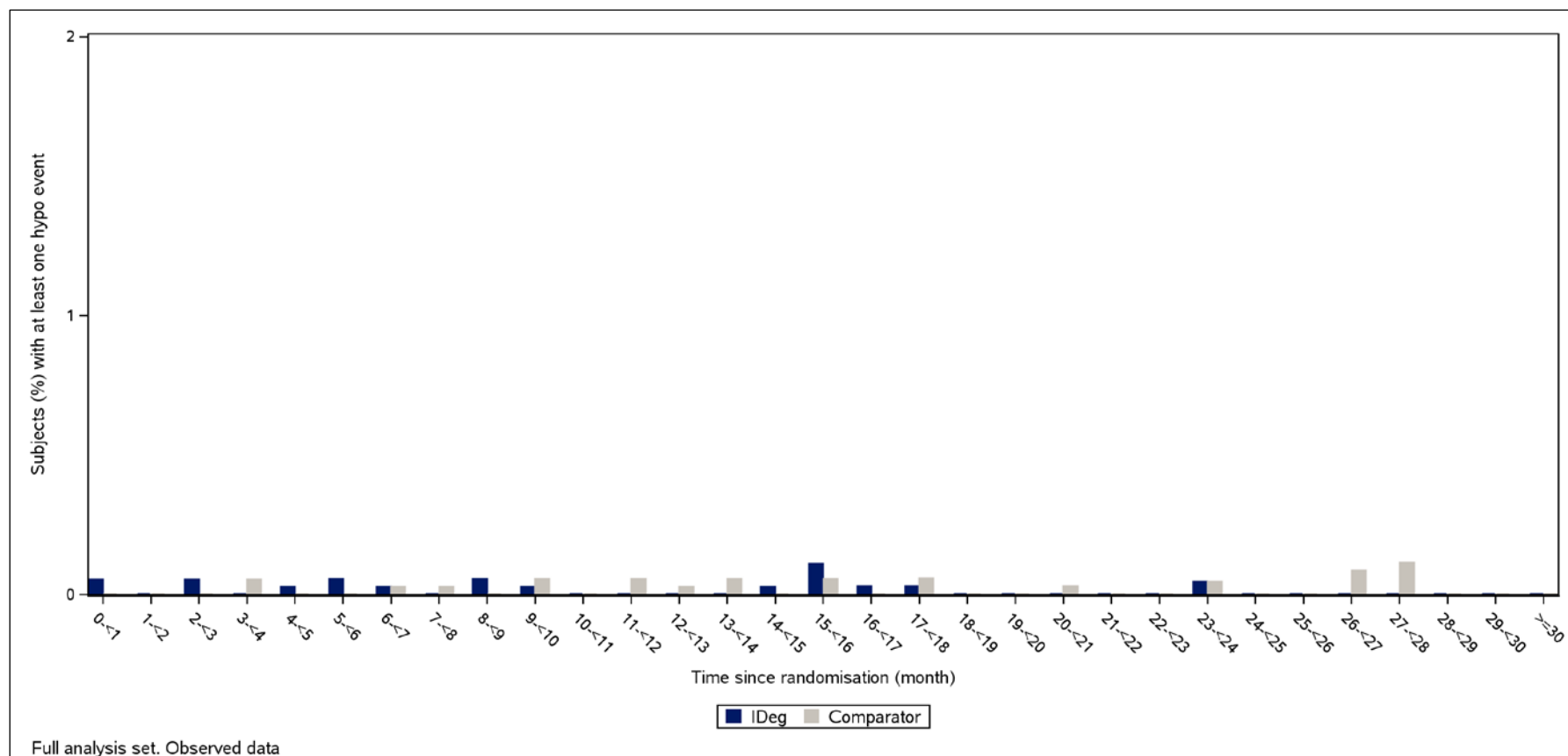


Abbildung 97: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (SUE) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.5.5: Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs aus Studie EX1250-4080

Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	20 (0,5)	3.819	26 (0,7)	0,77 [0,43;1,38]	0,77 [0,43;1,38]	-0,00 [-0,01;0,00]	0,4600 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

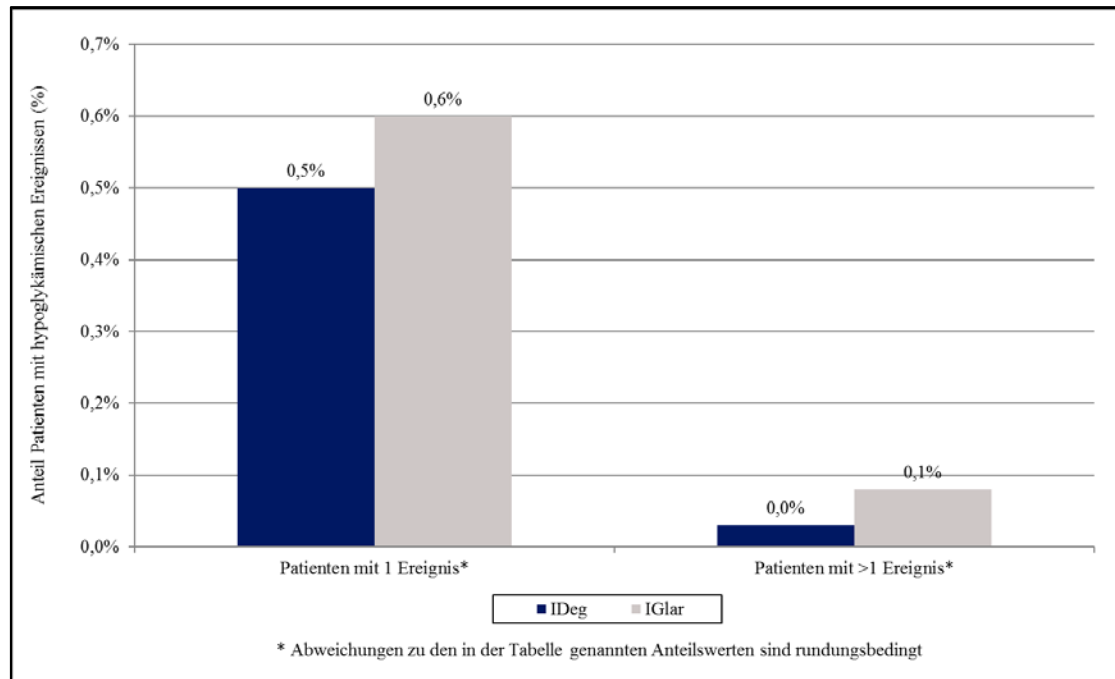


Abbildung 98: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-173: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	21	7.567,51	3.819	30	7.557,69	0,70 [0,38;1,29]	0,2548
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-174: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	2	0,1	3.819	0	0,0
Monat 1- < 2	3.810	0	0,0	3.812	0	0,0
Monat 2- < 3	3.802	1	0,0	3.806	3	0,1
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	0	0,0
Monat 4- < 5	3.786	1	0,0	3.781	0	0,0
Monat 5- < 6	3.780	3	0,1	3.770	0	0,0
Monat 6- < 7	3.774	1	0,0	3.762	1	0,0
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	2	0,1
Monat 8- < 9	3.756	1	0,0	3.752	0	0,0
Monat 9- < 10	3.746	1	0,0	3.740	2	0,1
Monat 10- < 11	3.738	0	0,0	3.723	0	0,0
Monat 11- < 12	3.728	0	0,0	3.712	1	0,0
Monat 12- < 13	3.714	0	0,0	3.708	2	0,1
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	1	0,0
Monat 14- < 15	3.697	0	0,0	3.688	0	0,0
Monat 15- < 16	3.686	3	0,1	3.668	2	0,1
Monat 16- < 17	3.671	3	0,1	3.652	1	0,0
Monat 17- < 18	3.656	1	0,0	3.642	2	0,1
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	1	0,0
Monat 19- < 20	3.626	1	0,0	3.614	2	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	0	0,0	3.498	2	0,1
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	2	0,1
Monat 22- < 23	2.543	1	0,0	2.538	2	0,1
Monat 23- < 24	2.202	1	0,0	2.222	2	0,1
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	0	0,0
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	0	0,0
Monat 27- < 28	887	1	0,1	887	1	0,1
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

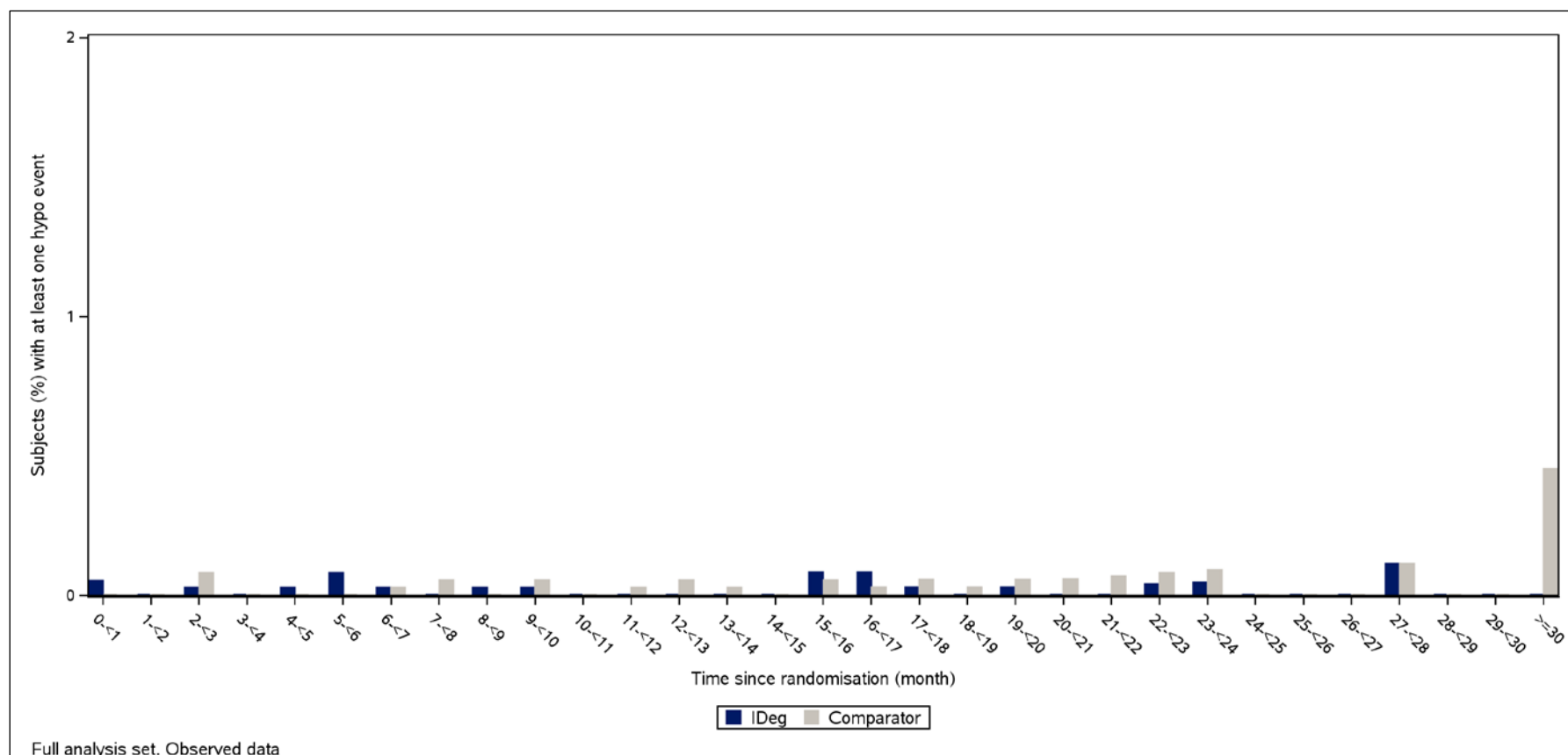


Abbildung 99: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Rettungssanitäter oder Arzt) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.5.6: Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs aus Studie EX1250-4080

Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (I.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	15 (0,4)	3.819	26 (0,7)	0,58 [0,31;1,09]	0,58 [0,30;1,09]	-0,00 [-0,01;0,00]	0,1163 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

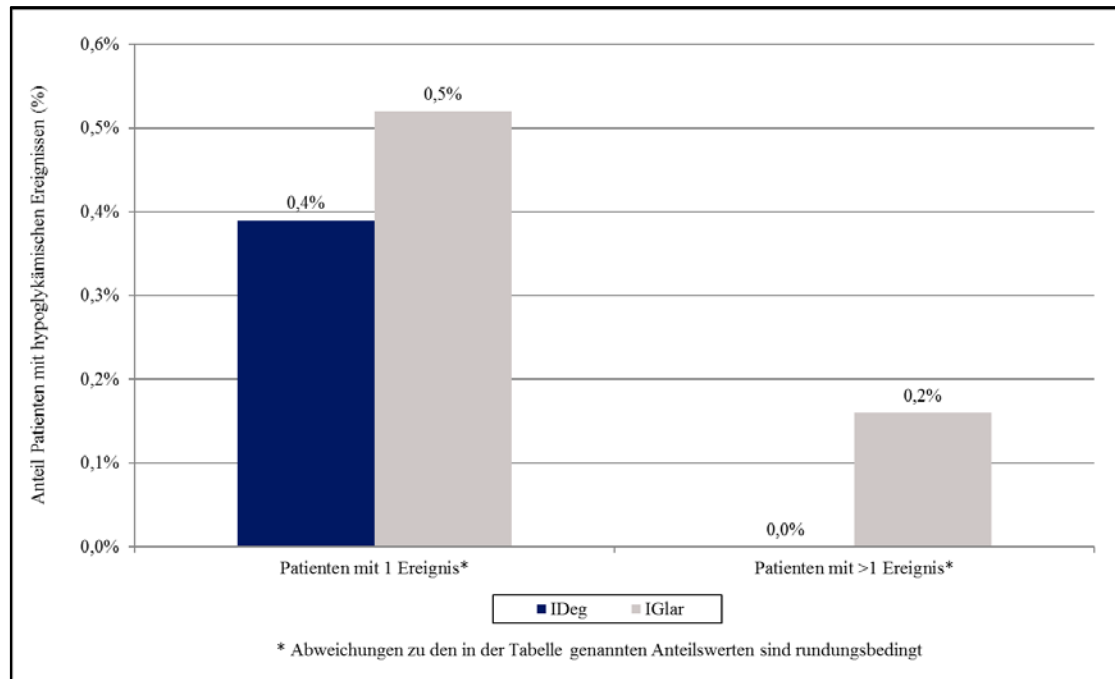


Abbildung 100: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (I.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-176: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (I.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	15	7.567,51	3.819	38	7.557,69	0,40 [0,20;0,82]	0,0120
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-177: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (I.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	2	0,1	3.819	2	0,0
Monat 1- < 2	3.810	0	0,0	3.812	0	0,0
Monat 2- < 3	3.802	0	0,0	3.806	1	0,0
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	0	0,0
Monat 4- < 5	3.786	0	0,0	3.781	0	0,0
Monat 5- < 6	3.780	2	0,1	3.770	0	0,0
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	1	0,0
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	1	0,0
Monat 8- < 9	3.756	1	0,0	3.752	0	0,0
Monat 9- < 10	3.746	1	0,0	3.740	1	0,0
Monat 10- < 11	3.738	0	0,0	3.723	2	0,1
Monat 11- < 12	3.728	0	0,0	3.712	5	0,1
Monat 12- < 13	3.714	0	0,0	3.708	2	0,1
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	2	0,1
Monat 14- < 15	3.697	0	0,0	3.688	1	0,0
Monat 15- < 16	3.686	1	0,0	3.668	3	0,1
Monat 16- < 17	3.671	2	0,1	3.652	1	0,0
Monat 17- < 18	3.656	0	0,0	3.642	2	0,1
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	1	0,0
Monat 19- < 20	3.626	1	0,0	3.614	2	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (i.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	0	0,0	3.498	3	0,1
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	2	0,1
Monat 22- < 23	2.543	1	0,0	2.538	1	0,0
Monat 23- < 24	2.202	1	0,0	2.222	2	0,1
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	0	0,0
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	2	0,1
Monat 27- < 28	887	1	0,1	887	1	0,1
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	0	0,0
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

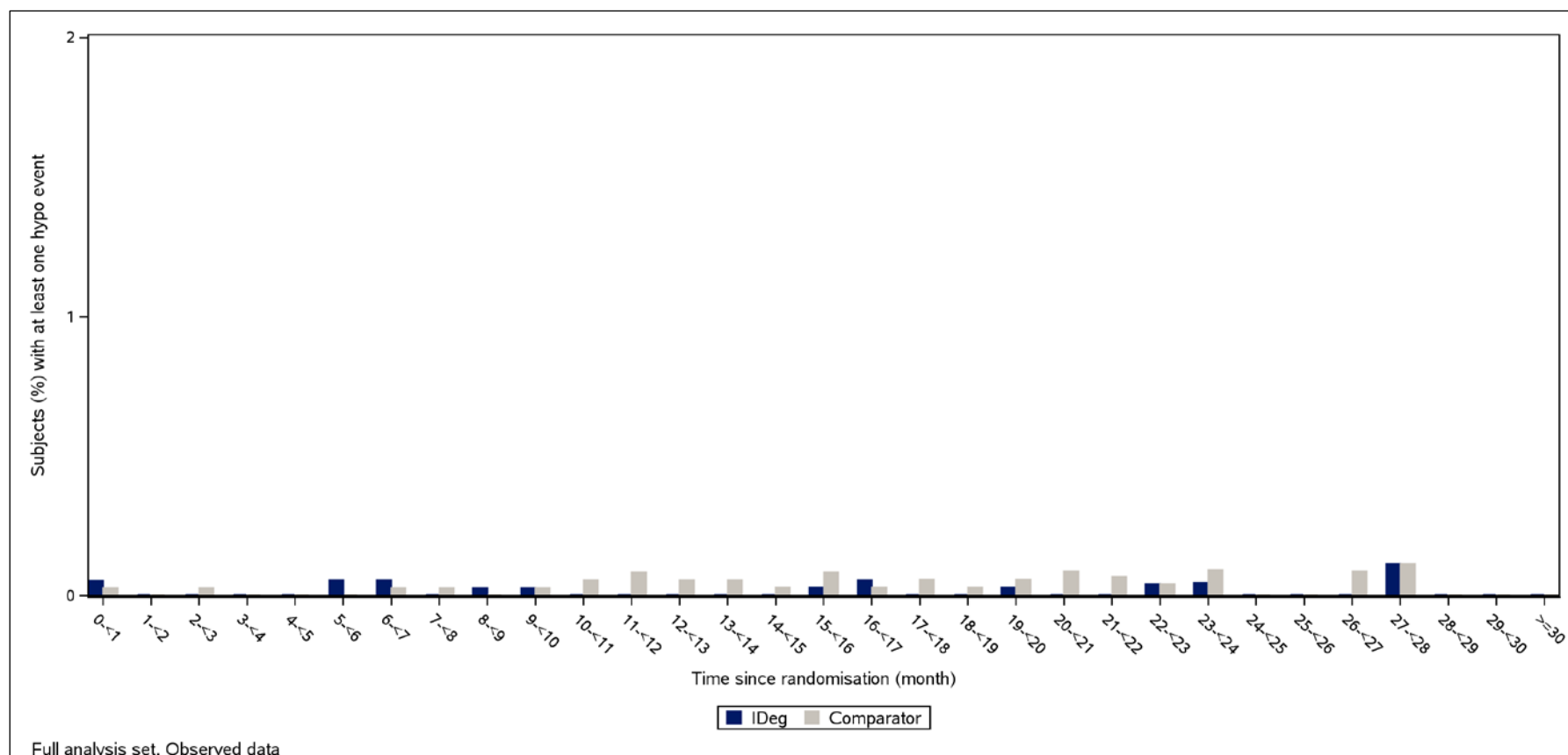


Abbildung 101: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (I.v. Glucose/Glukagon) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-G.5.7: Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs aus Studie EX1250-4080

Tabelle 4-178: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (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
3.818	31 (0,8)	3.819	53 (1,4)	0,59 [0,38;0,91]	0,58 [0,37;0,91]	-0,01 [-0,01;-0,00]	0,0207 [#]
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57).							
#: Exakter Test nach Fisher; □: Exakter Test nach Barnard; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis							

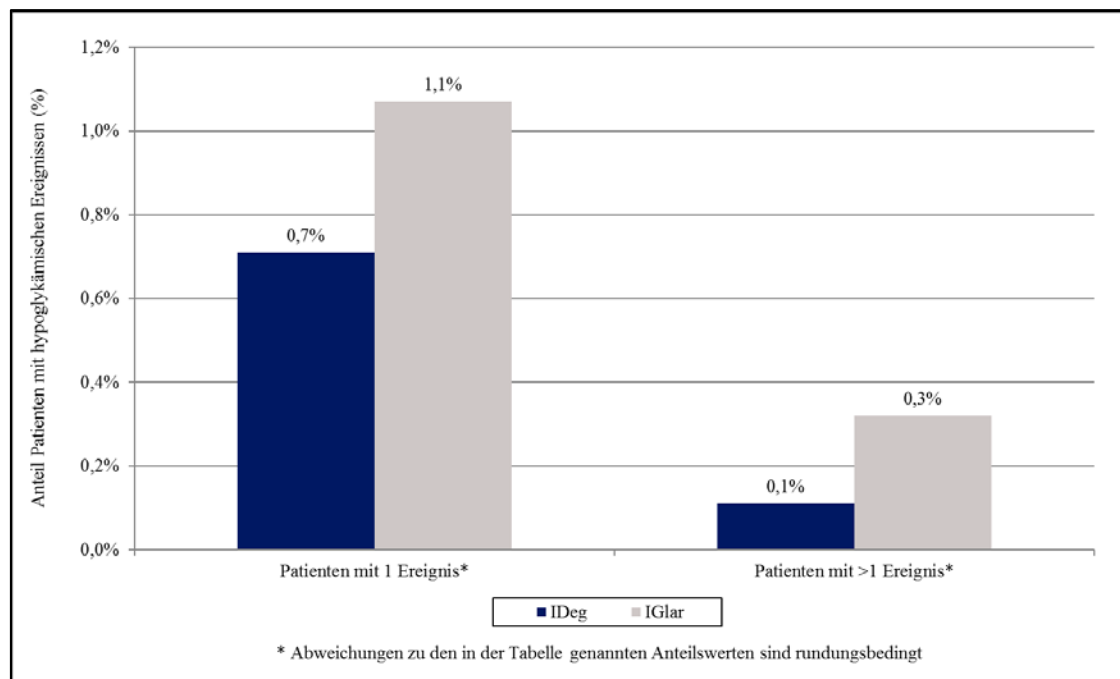


Abbildung 102: Anzahl „Schwere Hypoglykämien (Schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ pro Patient aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien (Schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population; adjustierte Auswertung für Rate Ratio)

IDeg			IGlar			IDeg vs. IGlar	
N	E	PYE	N	E	PYE	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
3.818	41	7.567,51	3.819	74	7.557,69	Not est.	Not est.
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 (Seite 57). N: Anzahl ausgewerteter Patienten							

Tabelle 4-180: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 0- < 1	3.818	4	0,1	3.819	9	0,2
Monat 1- < 2	3.810	2	0,0	3.812	4	0,1
Monat 2- < 3	3.802	8	0,1	3.806	1	0,0
Monat 3- < 4	3.793	0	0,0	3.796	3	0,1
Monat 4- < 5	3.786	3	0,1	3.781	2	0,1
Monat 5- < 6	3.780	5	0,1	3.770	1	0,0
Monat 6- < 7	3.774	2	0,1	3.762	3	0,1
Monat 7- < 8	3.763	0	0,0	3.760	1	0,0
Monat 8- < 9	3.756	1	0,0	3.752	2	0,0
Monat 9- < 10	3.746	1	0,0	3.740	8	0,1
Monat 10- < 11	3.738	1	0,0	3.723	1	0,0
Monat 11- < 12	3.728	2	0,1	3.712	3	0,1
Monat 12- < 13	3.714	1	0,0	3.708	3	0,1
Monat 13- < 14	3.709	0	0,0	3.696	5	0,1
Monat 14- < 15	3.697	0	0,0	3.688	2	0,1
Monat 15- < 16	3.686	2	0,1	3.668	5	0,1
Monat 16- < 17	3.671	2	0,1	3.652	3	0,1
Monat 17- < 18	3.656	1	0,0	3.642	3	0,1
Monat 18- < 19	3.640	0	0,0	3.631	1	0,0
Monat 19- < 20	3.626	2	0,1	3.614	2	0,1

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

Schwere Hypoglykämien (schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs	IDeg			IGlar		
Monat	N	E	%	N	E	%
Monat 20- < 21	3.510	0	0,0	3.498	4	0,1
Monat 21- < 22	3.003	0	0,0	2.993	3	0,1
Monat 22- < 23	2.543	1	0,0	2.538	1	0,0
Monat 23- < 24	2.202	2	0,1	2.222	1	0,0
Monat 24- < 25	1.865	0	0,0	1.870	0	0,0
Monat 25- < 26	1.506	0	0,0	1.497	0	0,0
Monat 26- < 27	1.165	0	0,0	1.178	1	0,1
Monat 27- < 28	887	1	0,1	887	1	0,1
Monat 28- < 29	621	0	0,0	615	0	0,0
Monat 29- < 30	392	0	0,0	400	0	0,0
Monat $\geq$ 30	230	0	0,0	221	1	0,5
Tabelle enthält Daten der CSR-Population. Die post-hoc Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf dem FAS (= alle randomisierten Patienten) durchgeführt. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; %: Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis						

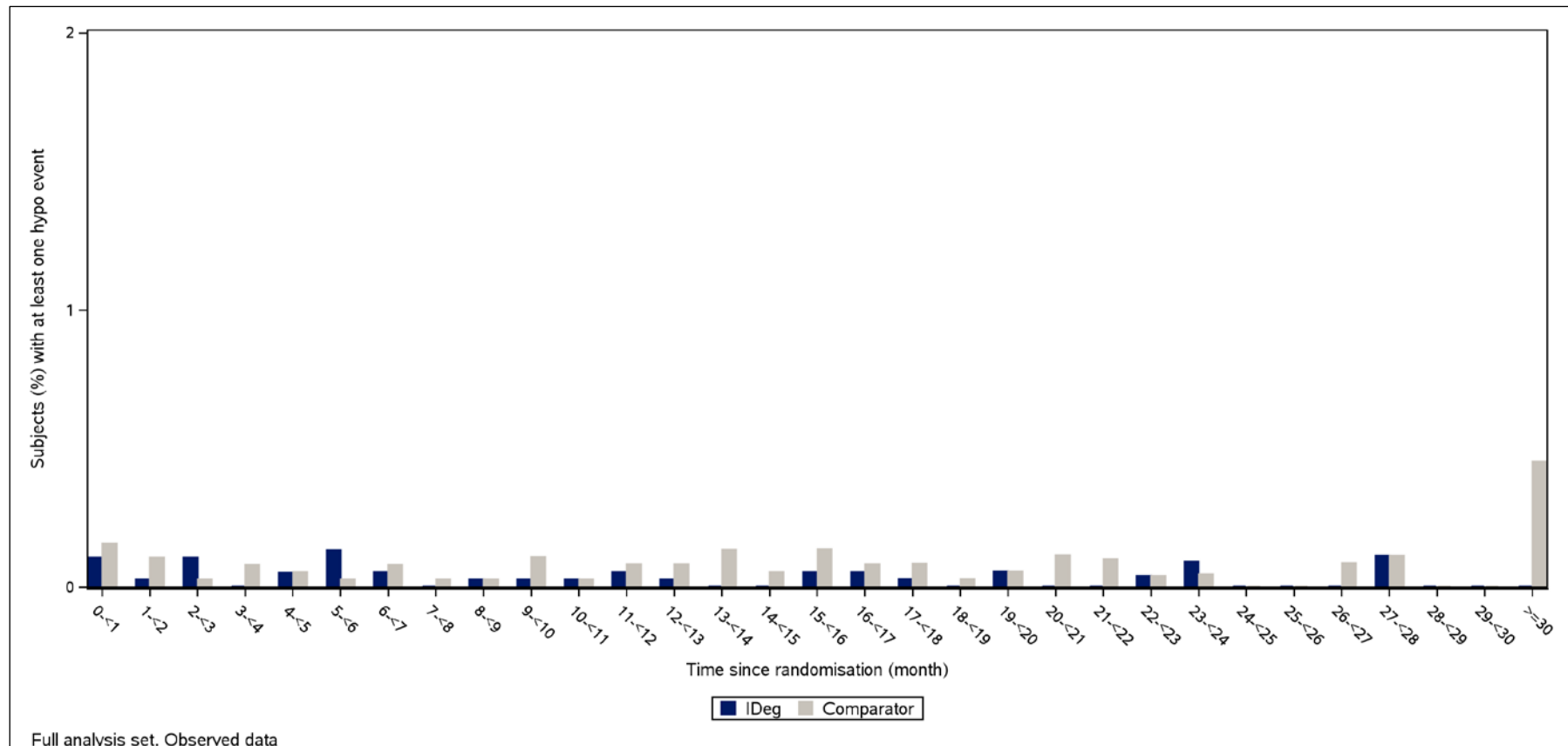


Abbildung 103: Zeitlicher Verlauf bezüglich „Schwere Hypoglykämien (Schwere neuroglykopenische Symptome) während des Schlafs“ aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)

Anhang 4-H: Ergänzende Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus Studie EX1250-4080

Anhang 4-H.1: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA System Organ Class / Preferred Term**Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set**

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Number of subjects	3818				3819				7637			
PY0	7568				7558				15125			
Number of events	1473	(38.6)	3341	44.15	1517	(39.7)	3745	49.55	2990	(39.2)	7086	46.85
Blood and lymphatic system disorders	29	(0.8)	31	0.41	57	(1.5)	68	0.90	86	(1.1)	99	0.65
Anaemia	11	(0.3)	12	0.16	34	(0.9)	40	0.53	45	(0.6)	52	0.34
Haemorrhagic anaemia	7	(0.2)	7	0.09	9	(0.2)	9	0.12	16	(0.2)	16	0.11
Hypochromic anaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Iron deficiency anaemia	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Nephrogenic anaemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Normochromic normocytic anaemia	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Pancytopenia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Coagulopathy	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Autoimmune haemolytic anaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Coombs negative haemolytic anaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Evans syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Haemolytic anaemia	0				1	(0.0)	2	0.03	1	(0.0)	2	0.01
Thrombocytopenia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Leukocytosis	3	(0.1)	4	0.05	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	6	0.04
Neutropenia	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Cardiac disorders	579	(15.2)	873	11.54	616	(16.1)	972	12.86	1195	(15.6)	1845	12.20
Arrhythmia	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.07	6	(0.1)	6	0.04
Atrial fibrillation	47	(1.2)	55	0.73	56	(1.5)	75	0.99	103	(1.3)	130	0.86
Atrial flutter	11	(0.3)	11	0.15	6	(0.2)	6	0.08	17	(0.2)	17	0.11
Atrial tachycardia	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Atrioventricular block	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Atrioventricular block complete	6	(0.2)	6	0.08	3	(0.1)	3	0.04	9	(0.1)	9	0.06
Atrioventricular block first degree	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Atrioventricular block second degree	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Atrioventricular dissociation	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Bradycardia	8	(0.2)	9	0.12	9	(0.2)	9	0.12	17	(0.2)	18	0.12
Bundle branch block left	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Bundle branch block right	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiac arrest	26	(0.7)	26	0.34	20	(0.5)	21	0.28	46	(0.6)	47	0.31
Cardio-respiratory arrest	12	(0.3)	12	0.16	9	(0.2)	9	0.12	21	(0.3)	21	0.14
Long QT syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Nodal arrhythmia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Pulseless electrical activity	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Sinus arrest	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Sinus bradycardia	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Sinus node dysfunction	6	(0.2)	6	0.08	5	(0.1)	5	0.07	11	(0.1)	11	0.07
Sinus tachycardia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Supraventricular tachycardia	4	(0.1)	4	0.05	4	(0.1)	4	0.05	8	(0.1)	8	0.05
Tachyarrhythmia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Tachycardia	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.07	6	(0.1)	6	0.04
Trifascicular block	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Ventricular arrhythmia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Ventricular extrasystoles	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Ventricular fibrillation	6	(0.2)	7	0.09	5	(0.1)	5	0.07	11	(0.1)	12	0.08
Ventricular tachycardia	8	(0.2)	9	0.12	12	(0.3)	16	0.21	20	(0.3)	25	0.17
Cardiac discomfort	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiac disorder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiac ventricular thrombosis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cardiovascular disorder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypertensive heart disease	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.05	5	(0.1)	5	0.03
Intracardiac thrombus	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Palpitations	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Aortic valve disease	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Aortic valve stenosis	7	(0.2)	8	0.11	5	(0.1)	5	0.07	12	(0.2)	13	0.09
Heart valve incompetence	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Mitral valve incompetence	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Tricuspid valve incompetence	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Acute coronary syndrome	11	(0.3)	12	0.16	8	(0.2)	8	0.11	19	(0.2)	20	0.13
Acute myocardial infarction	98	(2.6)	111	1.47	115	(3.0)	123	1.63	213	(2.8)	234	1.55
Angina pectoris	36	(0.9)	37	0.49	48	(1.3)	53	0.70	84	(1.1)	90	0.60
Angina unstable	87	(2.3)	94	1.24	79	(2.1)	93	1.23	166	(2.2)	187	1.24
Arteriosclerosis coronary artery	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.2)	7	0.09	11	(0.1)	11	0.07
Arteriospasm coronary	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Coronary artery disease	80	(2.1)	85	1.12	89	(2.3)	91	1.20	169	(2.2)	176	1.16
Coronary artery dissection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Coronary artery embolism	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Coronary artery insufficiency	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Coronary artery occlusion	12	(0.3)	12	0.16	5	(0.1)	6	0.08	17	(0.2)	18	0.12
Coronary artery stenosis	12	(0.3)	12	0.16	5	(0.1)	5	0.07	17	(0.2)	17	0.11
Coronary ostial stenosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Myocardial infarction	48	(1.3)	51	0.67	66	(1.7)	68	0.90	114	(1.5)	119	0.79
Myocardial ischaemia	7	(0.2)	7	0.09	9	(0.2)	9	0.12	16	(0.2)	16	0.11
Prinzmetal angina	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Silent myocardial infarction	4	(0.1)	4	0.05	2	(0.1)	2	0.03	6	(0.1)	6	0.04
Acute left ventricular failure	7	(0.2)	7	0.09	6	(0.2)	6	0.08	13	(0.2)	13	0.09
Cardiac failure	24	(0.6)	26	0.34	30	(0.8)	33	0.44	54	(0.7)	59	0.39
Cardiac failure acute	7	(0.2)	7	0.09	8	(0.2)	8	0.11	15	(0.2)	15	0.10
Cardiac failure chronic	8	(0.2)	12	0.16	10	(0.3)	11	0.15	18	(0.2)	23	0.15
Cardiac failure congestive	134	(3.5)	177	2.34	143	(3.7)	206	2.73	277	(3.6)	383	2.53
Cardiogenic shock	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cardiopulmonary failure	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Cardiorenal syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Chronic left ventricular failure	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Cor pulmonale	1 (0.0)		1 0.01		2 (0.1)		2 0.03		3 (0.0)		3 0.02	
Cor pulmonale acute	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Left ventricular failure	6 (0.2)		7 0.09		3 (0.1)		3 0.04		9 (0.1)		10 0.07	
Right ventricular failure	2 (0.1)		2 0.03		2 (0.1)		2 0.03		4 (0.1)		4 0.03	
Cardiac hypertrophy	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Cardiomegaly	2 (0.1)		2 0.03		2 (0.1)		2 0.03		4 (0.1)		4 0.03	
Cardiomyopathy	4 (0.1)		4 0.05		7 (0.2)		7 0.09		11 (0.1)		11 0.07	
Chordae tendinae rupture	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Congestive cardiomyopathy	3 (0.1)		3 0.04		0				3 (0.0)		3 0.02	
Diastolic dysfunction	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Hypertensive cardiomyopathy	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Ischaemic cardiomyopathy	3 (0.1)		3 0.04		7 (0.2)		7 0.09		10 (0.1)		10 0.07	
Left ventricular dysfunction	1 (0.0)		1 0.01		3 (0.1)		3 0.04		4 (0.1)		4 0.03	
Left ventricular hypertrophy	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Restrictive cardiomyopathy	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Stress cardiomyopathy	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Systolic dysfunction	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Ventricular hypokinesia	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Pericardial effusion	1 (0.0)		1 0.01		2 (0.1)		2 0.03		3 (0.0)		3 0.02	
Pericarditis	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.0)		1 0.01		8 (0.2)		8 0.11		9 (0.1)		9 0.06	
Factor V deficiency	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Gastrointestinal arteriovenous malformation	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Haemorrhagic arteriovenous malformation	0				2 (0.1)		2 0.03		2 (0.0)		2 0.01	
Hypertrophic cardiomyopathy	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Osteogenesis imperfecta	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Congenital ureterocele	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Phimosis	0				2 (0.1)		2 0.03		2 (0.0)		2 0.01	
Ear and labyrinth disorders	9 (0.2)		9 0.12		8 (0.2)		8 0.11		17 (0.2)		17 0.11	
Deafness neurosensory	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Sudden hearing loss	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Inner ear disorder	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Meniere's disease	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Vertigo	5 (0.1)		5 0.07		3 (0.1)		3 0.04		8 (0.1)		8 0.05	
Vertigo positional	1 (0.0)		1 0.01		3 (0.1)		3 0.04		4 (0.1)		4 0.03	
Vestibular disorder	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Endocrine disorders	6 (0.2)		6 0.08		3 (0.1)		3 0.04		9 (0.1)		9 0.06	
Adrenal insufficiency	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Goitre	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Hypothyroidism	2 (0.1)		2 0.03		0				2 (0.0)		2 0.01	
Thyroid mass	2 (0.1)		2 0.03		0				2 (0.0)		2 0.01	
Toxic goitre	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Toxic nodular goitre	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Eye disorders	20 (0.5)		25 0.33		15 (0.4)		17 0.22		35 (0.5)		42 0.28	
Cataract	9 (0.2)		13 0.17		3 (0.1)		4 0.05		12 (0.2)		17 0.11	
Cataract diabetic	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Neurotrophic keratopathy	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Pterygium	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Glaucoma	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Optic ischaemic neuropathy	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Macular fibrosis	1 (0.0)		1 0.01		2 (0.1)		2 0.03		3 (0.0)		3 0.02	
Retinal detachment	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Diabetic retinopathy	4 (0.1)		4 0.05		1 (0.0)		1 0.01		5 (0.1)		5 0.03	
Retinal artery occlusion	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Retinal vein occlusion	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Retinopathy	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Retinopathy proliferative	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Vitreous haemorrhage	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Blindness	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Visual impairment	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal disorders	150	(3.9)	178	2.35	148	(3.9)	186	2.46	298	(3.9)	364	2.41
Abdominal hernia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Abdominal hernia obstructive	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Abdominal wall haematoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Enterocoele	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hiatus hernia	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Inguinal hernia	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Spigelian hernia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Umbilical hernia	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Gastrointestinal polyp	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
haemorrhage												
Large intestine polyp	4	(0.1)	4	0.05	3	(0.1)	3	0.04	7	(0.1)	7	0.05
Periodontal disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Diverticulum	5	(0.1)	5	0.07	0				5	(0.1)	5	0.03
Diverticulum intestinal	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Diverticulum intestinal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
haemorrhagic												
Alcoholic pancreatitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pancreatic mass	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pancreatitis	7	(0.2)	8	0.11	5	(0.1)	5	0.07	12	(0.2)	13	0.09
Pancreatitis acute	6	(0.2)	7	0.09	11	(0.3)	16	0.21	17	(0.2)	23	0.15
Pancreatitis chronic	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Acid peptic disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Appendix disorder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Barrett's oesophagus	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Gastrointestinal haemorrhage	10	(0.3)	10	0.13	15	(0.4)	16	0.21	25	(0.3)	26	0.17
Haematochezia	1	(0.0)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	5	(0.1)	6	0.04
Intra-abdominal haematoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Large intestinal haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Lower gastrointestinal haemorrhage	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Mallory-Weiss syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Mesenteric haematoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Oesophageal varices haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Rectal haemorrhage	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Upper gastrointestinal haemorrhage	0				8	(0.2)	8	0.11	8	(0.1)	8	0.05
Chronic gastritis	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Colitis	6	(0.2)	6	0.08	6	(0.2)	6	0.08	12	(0.2)	12	0.08
Colitis ischaemic	3	(0.1)	6	0.08	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	8	0.05
Crohn's disease	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Duodenitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Enteritis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastritis	8	(0.2)	8	0.11	6	(0.2)	7	0.09	14	(0.2)	15	0.10
Gastroduodenitis haemorrhagic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Neutropenic colitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Oesophagitis	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Constipation	4	(0.1)	4	0.05	0				4	(0.1)	4	0.03
Diabetic gastroparesis	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Diarrhoea	11	(0.3)	14	0.19	3	(0.1)	3	0.04	14	(0.2)	17	0.11
Gastrooesophageal reflux disease	6	(0.2)	7	0.09	9	(0.2)	10	0.13	15	(0.2)	17	0.11
Ileus paralytic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Impaired gastric emptying	4	(0.1)	5	0.07	7	(0.2)	9	0.12	11	(0.1)	14	0.09
Irritable bowel syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Abdominal discomfort	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Abdominal mass	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Abdominal pain	10	(0.3)	10	0.13	10	(0.3)	10	0.13	20	(0.3)	20	0.13
Abdominal pain upper	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Acute abdomen	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Dysphagia	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Epigastric discomfort	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Nausea	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Pneumatosis intestinalis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vomiting	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.2)	7	0.09	12	(0.2)	12	0.08
Duodenal stenosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ileus	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Intestinal obstruction	4	(0.1)	4	0.05	2	(0.1)	2	0.03	6	(0.1)	6	0.04
Small intestinal obstruction	9	(0.2)	10	0.13	6	(0.2)	6	0.08	15	(0.2)	16	0.11
Diverticular perforation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Duodenal ulcer	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Duodenal ulcer haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Erosive duodenitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastric perforation	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Gastric ulcer	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Gastric ulcer haemorrhage	1	(0.0)	2	0.03	0				1	(0.0)	2	0.01
Gastric ulcer perforation	0				1	(0.0)	2	0.03	1	(0.0)	2	0.01
Gastritis erosive	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Gastrointestinal ulcer	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
haemorrhage												
Intestinal perforation	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Large intestinal ulcer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
haemorrhage												
Oesophageal rupture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Oesophageal ulcer haemorrhage	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Peptic ulcer	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	2	0.03	3	(0.0)	4	0.03
Peptic ulcer perforation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Rectal ulcer haemorrhage	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Duodenal vascular ectasia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastric antral vascular	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
ectasia												
Gastrointestinal	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
angiodysplasia												
Haemorrhoidal haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Haemorrhoids	4	(0.1)	4	0.05	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.03
Intestinal ischaemia	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Varices oesophageal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ascites	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Salivary gland calculus	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Salivary gland mass	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
General disorders and administration site conditions	122	(3.2)	130	1.72	142	(3.7)	158	2.09	264	(3.5)	288	1.90
Catheter site haematoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pyrexia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cardiac complication associated with device	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Complication associated with device	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Medical device site haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vascular stent restenosis	3	(0.1)	3	0.04	2	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	6	0.04
Vascular stent stenosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Vascular stent thrombosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cardiac death	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Death	27	(0.7)	27	0.36	21	(0.5)	21	0.28	48	(0.6)	48	0.32
Sudden cardiac death	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Sudden death	1	(0.0)	1	0.01	8	(0.2)	8	0.11	9	(0.1)	9	0.06
Asthenia	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.07	8	(0.1)	8	0.05
Chest discomfort	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.1)	7	0.05
Chest pain	16	(0.4)	16	0.21	21	(0.5)	22	0.29	37	(0.5)	38	0.25
Fatigue	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Foreign body reaction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gait disturbance	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Generalised oedema	4	(0.1)	4	0.05	3	(0.1)	3	0.04	7	(0.1)	7	0.05
Local swelling	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Multiple organ dysfunction syndrome	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Non-cardiac chest pain	47	(1.2)	48	0.63	54	(1.4)	63	0.83	101	(1.3)	111	0.73
Oedema	0				3	(0.1)	4	0.05	3	(0.0)	4	0.03
Oedema due to cardiac disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Oedema peripheral	4	(0.1)	4	0.05	4	(0.1)	4	0.05	8	(0.1)	8	0.05
Pain	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Peripheral swelling	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Polyp	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Systemic inflammatory response syndrome	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Surgical failure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cyst	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Impaired healing	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Hepatobiliary disorders	38	(1.0)	39	0.52	32	(0.8)	38	0.50	70	(0.9)	77	0.51
Bile duct obstruction	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Bile duct stone	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cholangitis	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Dilatation intrahepatic duct acquired	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Sphincter of Oddi dysfunction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Biliary dyskinesia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cholecystitis	8	(0.2)	8	0.11	4	(0.1)	4	0.05	12	(0.2)	12	0.08
Cholecystitis acute	6	(0.2)	6	0.08	4	(0.1)	4	0.05	10	(0.1)	10	0.07
Cholecystitis chronic	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.07	8	(0.1)	8	0.05
Cholelithiasis	8	(0.2)	8	0.11	8	(0.2)	8	0.11	16	(0.2)	16	0.11
Acute hepatic failure	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Alcoholic liver disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Chronic hepatic failure	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hepatic cirrhosis	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Hepatic failure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hepatic lesion	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Hepatitis chronic active	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hepatorenal failure	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hepatorenal syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ischaemic hepatitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Jaundice	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Jaundice cholestatic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Liver disorder	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Non-alcoholic steatohepatitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Portal vein thrombosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Steatohepatitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Immune system disorders	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Anaphylactic reaction	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Anaphylactic shock	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Drug hypersensitivity	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Renal transplant failure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Infections and infestations	367	(9.6)	501	6.62	394	(10.3)	549	7.26	761	(10.0)	1050	6.94
Arteriosclerotic gangrene	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Arthritis bacterial	4	(0.1)	4	0.05	3	(0.1)	3	0.04	7	(0.1)	7	0.05
Bacterial infection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bacterial pyelonephritis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bacterial sepsis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Beta haemolytic streptococcal infection	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Bronchitis bacterial	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cellulitis	52	(1.4)	64	0.85	61	(1.6)	72	0.95	113	(1.5)	136	0.90
Cellulitis orbital	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cellulitis staphylococcal	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Cellulitis streptococcal	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Clostridium difficile colitis	8	(0.2)	8	0.11	4	(0.1)	4	0.05	12	(0.2)	12	0.08
Clostridium difficile infection	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Diabetic gangrene	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Erysipelas	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Escherichia sepsis	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Escherichia urinary tract infection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
External ear cellulitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gangrene	5	(0.1)	5	0.07	13	(0.3)	16	0.21	18	(0.2)	21	0.14
Gas gangrene	1	(0.0)	2	0.03	0				1	(0.0)	2	0.01
Gastroenteritis Escherichia coli	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Helicobacter gastritis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Klebsiella sepsis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lyme disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Peritonitis bacterial	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia bacterial	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	6	(0.1)	6	0.04
Pneumonia klebsiella	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Pneumonia pneumococcal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia pseudomonal	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Pneumonia staphylococcal	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Pneumonia streptococcal	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Post procedural cellulitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Prostatitis Escherichia coli	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pseudomonal bacteraemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Sepsis pasteurella	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Septic arthritis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
staphylococcal												
Staphylococcal abscess	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Staphylococcal bacteraemia	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Staphylococcal infection	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	6	0.08	8	(0.1)	9	0.06
Staphylococcal sepsis	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.1)	7	0.05
Streptococcal bacteraemia	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Streptococcal sepsis	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Urinary tract infection bacterial	0				2 (0.1)		3 0.04		2 (0.0)		3 0.02	
Disseminated cryptococcosis	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Mucormycosis	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Oesophageal candidiasis	0				3 (0.1)		3 0.04		3 (0.0)		3 0.02	
Oral candidiasis	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Abdominal abscess	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Abdominal sepsis	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Abdominal wall abscess	2 (0.1)		2 0.03		1 (0.0)		1 0.01		3 (0.0)		3 0.02	
Abdominal wall infection	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Abscess limb	0				5 (0.1)		5 0.07		5 (0.1)		5 0.03	
Abscess rupture	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Abscess soft tissue	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Acute endocarditis	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Appendicitis	4 (0.1)		4 0.05		6 (0.2)		6 0.08		10 (0.1)		10 0.07	
Bacteraemia	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Bronchitis	16 (0.4)		17 0.22		21 (0.5)		21 0.28		37 (0.5)		38 0.25	
Catheter site infection	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Chest wall abscess	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Cholecystitis infective	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Colonic abscess	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Conjunctivitis	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Cystitis	1 (0.0)		1 0.01		3 (0.1)		3 0.04		4 (0.1)		4 0.03	
Dermatitis infected	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Device related infection	3 (0.1)		3 0.04		1 (0.0)		1 0.01		4 (0.1)		4 0.03	
Diabetic foot infection	4 (0.1)		4 0.05		8 (0.2)		8 0.11		12 (0.2)		12 0.08	
Diverticulitis	11 (0.3)		13 0.17		14 (0.4)		14 0.19		25 (0.3)		27 0.18	
Dysentery	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Eczema infected	0				2 (0.1)		2 0.03		2 (0.0)		2 0.01	
Empyema	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Endocarditis	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Epiglottitis	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Extradural abscess	0				2 (0.1)		2 0.03		2 (0.0)		2 0.01	

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Gastroenteritis	13	(0.3)	13	0.17	12	(0.3)	12	0.16	25	(0.3)	25	0.17
Graft infection	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Groin abscess	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Incision site infection	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Infected bite	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Infected dermal cyst	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Infected seroma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Infected skin ulcer	3	(0.1)	3	0.04	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.03
Infectious colitis	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Infusion site infection	0				1	(0.0)	2	0.03	1	(0.0)	2	0.01
Intervertebral discitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Joint abscess	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Labyrinthitis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Liver abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Localised infection	4	(0.1)	4	0.05	3	(0.1)	3	0.04	7	(0.1)	7	0.05
Lower respiratory tract infection	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Meningitis aseptic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Necrotising fasciitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Orchitis	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Osteomyelitis	20	(0.5)	26	0.34	22	(0.6)	23	0.30	42	(0.5)	49	0.32
Osteomyelitis acute	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Osteomyelitis chronic	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Otitis externa	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	2	0.03	2	(0.0)	3	0.02
Otitis media chronic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Paraspinal abscess	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Paronychia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Perineal abscess	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Perirectal abscess	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Peritoneal abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Peritonitis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Pharyngitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pilonidal cyst	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Pneumonia	90	(2.4)	99	1.31	90	(2.4)	102	1.35	180	(2.4)	201	1.33
Post procedural infection	8	(0.2)	8	0.11	2	(0.1)	2	0.03	10	(0.1)	10	0.07
Post procedural sepsis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Postoperative abscess	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Postoperative wound infection	11	(0.3)	12	0.16	2	(0.1)	2	0.03	13	(0.2)	14	0.09
Prostate infection	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pulmonary sepsis	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	6	(0.1)	6	0.04
Pyelonephritis	2	(0.1)	2	0.03	11	(0.3)	11	0.15	13	(0.2)	13	0.09
Pyelonephritis acute	4	(0.1)	4	0.05	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.03
Pyuria	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Rectal abscess	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Renal abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Respiratory tract infection	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Salpingitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Sepsis	36	(0.9)	37	0.49	31	(0.8)	31	0.41	67	(0.9)	68	0.45
Sepsis syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Septic embolus	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Septic shock	11	(0.3)	11	0.15	12	(0.3)	13	0.17	23	(0.3)	24	0.16
Sialoadenitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Sinusitis	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Soft tissue infection	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Subcutaneous abscess	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Subdiaphragmatic abscess	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Tooth abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Tracheobronchitis	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Upper respiratory tract infection	5	(0.1)	5	0.07	5	(0.1)	5	0.07	10	(0.1)	10	0.07
Urinary tract infection	34	(0.9)	37	0.49	30	(0.8)	37	0.49	64	(0.8)	74	0.49
Urosepsis	10	(0.3)	11	0.15	9	(0.2)	9	0.12	19	(0.2)	20	0.13
Viraemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Vulval abscess	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Wound infection	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	6	(0.1)	6	0.04
Tuberculosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Pneumonia mycoplasmal	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bronchitis viral	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Dengue fever	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Gastroenteritis viral	2	(0.1)	2	0.03	7	(0.2)	7	0.09	9	(0.1)	9	0.06
H1N1 influenza	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Herpes zoster	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Influenza	5	(0.1)	5	0.07	3	(0.1)	3	0.04	8	(0.1)	8	0.05
Meningitis viral	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia influenzal	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Pneumonia viral	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Respiratory syncytial virus bronchitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Respiratory tract infection viral	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Viral infection	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Viral pericarditis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Injury, poisoning and procedural complications	130	(3.4)	165	2.18	132	(3.5)	170	2.25	262	(3.4)	335	2.21
Ankle fracture	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.1)	7	0.05
Cervical vertebral fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Clavicle fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Facial bones fracture	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Femoral neck fracture	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Femur fracture	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.07	8	(0.1)	8	0.05
Fibula fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Foot fracture	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	6	(0.1)	6	0.04
Fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hand fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hip fracture	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Humerus fracture	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Ilium fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Joint dislocation	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Lower limb fracture	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Meniscus injury	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Multiple fractures	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pelvic fracture	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Radius fracture	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Rib fracture	4	(0.1)	4	0.05	2	(0.1)	2	0.03	6	(0.1)	6	0.04
Spinal compression fracture	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Spinal fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Stress fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Thoracic vertebral fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Tibia fracture	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Upper limb fracture	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Wrist fracture	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Alcohol poisoning	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Toxicity to various agents	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Accident at work	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Animal bite	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Brachial plexus injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Concussion	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Contusion	1	(0.0)	2	0.03	0				1	(0.0)	2	0.01
Craniocerebral injury	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Eye injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Fall	54	(1.4)	57	0.75	55	(1.4)	59	0.78	109	(1.4)	116	0.77
Gastrointestinal injury	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Laceration	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Ligament rupture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Limb injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Multiple injuries	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Muscle strain	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Pneumothorax traumatic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Post concussion syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pulmonary contusion	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Road traffic accident	20	(0.5)	21	0.28	18	(0.5)	18	0.24	38	(0.5)	39	0.26
Stab wound	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Subdural haematoma	5	(0.1)	5	0.07	4	(0.1)	4	0.05	9	(0.1)	9	0.06
Subdural haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Tendon rupture	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Traumatic haematoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ureteric injury	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Wound	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Burns third degree	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Thermal burn	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Accidental overdose	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Drug administration error	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Extra dose administered	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Wrong drug administered	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Anaemia postoperative	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Anaesthetic complication	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Anaesthetic complication pulmonary	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Anastomotic ulcer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiac valve replacement complication	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Coronary artery restenosis	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Coronary vascular graft occlusion	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Gastrointestinal anastomotic leak	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal stoma complication	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastrostomy tube site complication	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Incarcerated incisional hernia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Incision site haemorrhage	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Incisional hernia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Post procedural complication	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Post procedural haematoma	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Post procedural haemorrhage	5	(0.1)	5	0.07	2	(0.1)	2	0.03	7	(0.1)	7	0.05
Post procedural myocardial infarction	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Postoperative fever	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Postoperative ileus	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Postoperative respiratory failure	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Postoperative thoracic procedure complication	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Postoperative wound complication	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Procedural complication	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Procedural haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Procedural hypotension	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Procedural intestinal perforation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Seroma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Stoma site reaction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Transfusion-related acute lung injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vascular procedure complication	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vascular pseudoaneurysm	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Intentional overdose	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Overdose	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Investigations	16	(0.4)	16	0.21	17	(0.4)	17	0.22	33	(0.4)	33	0.22
Arteriogram coronary	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Blood pressure increased	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cardiac monitoring	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Catheterisation cardiac	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Ejection fraction decreased	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Electrocardiogram ST segment abnormal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Electrocardiogram ST segment elevation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Electrocardiogram ST-T change	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Blood creatine phosphokinase increased	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Troponin increased	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Coagulation time prolonged	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
International normalised ratio increased	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Hepatic enzyme increased	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Blood glucose decreased	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Blood glucose increased	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Medical observation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Weight decreased	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Blood creatinine increased	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Biopsy lung	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Blood magnesium decreased	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Blood potassium decreased	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Blood potassium increased	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metabolism and nutrition disorders	149	(3.9)	183	2.42	137	(3.6)	183	2.42	286	(3.7)	366	2.42
Lactic acidosis	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Metabolic acidosis	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Decreased appetite	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Failure to thrive	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Obesity	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Hypomagnesaemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Diabetic complication	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Diabetic ketoacidosis	5	(0.1)	5	0.07	14	(0.4)	14	0.19	19	(0.2)	19	0.13

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Diabetic metabolic decompensation	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Dehydration	23	(0.6)	23	0.30	16	(0.4)	16	0.21	39	(0.5)	39	0.26
Electrolyte imbalance	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Fluid overload	4	(0.1)	5	0.07	2	(0.1)	5	0.07	6	(0.1)	10	0.07
Hyperkalaemia	18	(0.5)	21	0.28	22	(0.6)	24	0.32	40	(0.5)	45	0.30
Hypernatraemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypokalaemia	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.07	8	(0.1)	8	0.05
Hyponatraemia	8	(0.2)	8	0.11	7	(0.2)	7	0.09	15	(0.2)	15	0.10
Hypovolaemia	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	5	0.03
Pseudohyponatraemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Diabetes mellitus	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.05	5	(0.1)	5	0.03
Diabetes mellitus inadequate control	5	(0.1)	5	0.07	4	(0.1)	4	0.05	9	(0.1)	9	0.06
Hyperglycaemia	11	(0.3)	12	0.16	16	(0.4)	16	0.21	27	(0.4)	28	0.19
Hypoglycaemia	64	(1.7)	77	1.02	49	(1.3)	66	0.87	113	(1.5)	143	0.95
Type 2 diabetes mellitus	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Hyperammonaemia	1	(0.0)	2	0.03	0				1	(0.0)	2	0.01
Gout	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.2)	7	0.09	11	(0.1)	11	0.07
Musculoskeletal and connective tissue disorders	118	(3.1)	134	1.77	118	(3.1)	134	1.77	236	(3.1)	268	1.77
Exostosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Osteitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Osteonecrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Osteopenia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Osteoporosis	1	(0.0)	2	0.03	0				1	(0.0)	2	0.01
Polymyalgia rheumatica	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pseudarthrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Arthralgia	5	(0.1)	6	0.08	8	(0.2)	9	0.12	13	(0.2)	15	0.10
Arthritis	3	(0.1)	3	0.04	7	(0.2)	8	0.11	10	(0.1)	11	0.07
Arthropathy	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0				2 (0.1)		2 0.03		2 (0.0)		2 0.01	
Gouty arthritis	2 (0.1)		2	0.03	2 (0.1)		2 0.03		4 (0.1)		4 0.03	
Haemarthrosis	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Joint effusion	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Osteoarthritis	32 (0.8)		35	0.46	30 (0.8)		31 0.41		62 (0.8)		66 0.44	
Polyarthritis	2 (0.1)		2	0.03	0				2 (0.0)		2 0.01	
Rotator cuff syndrome	2 (0.1)		2	0.03	2 (0.1)		3 0.04		4 (0.1)		5 0.03	
Spinal osteoarthritis	3 (0.1)		3	0.04	2 (0.1)		2 0.03		5 (0.1)		5 0.03	
Spondylitis	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Vertebral foraminal stenosis	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Muscle spasms	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.1)		2 0.03		3 (0.0)		3 0.02	
Muscular weakness	4 (0.1)		4	0.05	4 (0.1)		4 0.05		8 (0.1)		8 0.05	
Myopathy	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Rhabdomyolysis	4 (0.1)		4	0.05	4 (0.1)		4 0.05		8 (0.1)		8 0.05	
Ankle deformity	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Cervical spinal stenosis	5 (0.1)		5	0.07	3 (0.1)		3 0.04		8 (0.1)		8 0.05	
Foot deformity	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1 0.01	
Intervertebral disc degeneration	4 (0.1)		4	0.05	4 (0.1)		4 0.05		8 (0.1)		8 0.05	
Intervertebral disc disorder	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Intervertebral disc protrusion	9 (0.2)		9	0.12	3 (0.1)		3 0.04		12 (0.2)		12 0.08	
Lumbar spinal stenosis	12 (0.3)		13	0.17	7 (0.2)		7 0.09		19 (0.2)		20 0.13	
Spinal column stenosis	4 (0.1)		4	0.05	4 (0.1)		4 0.05		8 (0.1)		8 0.05	
Spondylolisthesis	2 (0.1)		2	0.03	2 (0.1)		2 0.03		4 (0.1)		4 0.03	
Back disorder	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Back pain	7 (0.2)		7	0.09	12 (0.3)		12 0.16		19 (0.2)		19 0.13	
Dactylitis	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1 0.01	
Flank pain	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.1)		2 0.03		3 (0.0)		3 0.02	
Musculoskeletal chest pain	3 (0.1)		3	0.04	6 (0.2)		6 0.08		9 (0.1)		9 0.06	
Musculoskeletal pain	3 (0.1)		3	0.04	3 (0.1)		3 0.04		6 (0.1)		6 0.04	
Neck pain	2 (0.1)		2	0.03	1 (0.0)		1 0.01		3 (0.0)		3 0.02	
Pain in extremity	3 (0.1)		3	0.04	3 (0.1)		3 0.04		6 (0.1)		6 0.04	

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Soft tissue necrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Bursitis	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Synovial cyst	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Costochondritis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Enthesopathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Tendon disorder	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Tendonitis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	109	(2.9)	116	1.53	109	(2.9)	119	1.57	218	(2.9)	235	1.55
Breast cancer	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Breast cancer metastatic	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Breast cancer stage I	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Breast cancer stage II	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Breast cancer stage IV	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Intraductal proliferative breast lesion	3	(0.1)	3	0.04	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.03
Invasive ductal breast carcinoma	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.1)	7	0.05
Adrenal adenoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Benign neoplasm of thyroid gland	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Parathyroid tumour benign	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Pituitary tumour benign	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Adrenal neoplasm	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Neuroendocrine carcinoma metastatic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Papillary thyroid cancer	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Phaeochromocytoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Thyroid cancer	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Colon adenoma	3	(0.1)	3	0.04	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.03
Gastrointestinal tract adenoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Papillary cystadenoma lymphomatosum	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Rectal adenoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Adenocarcinoma gastric	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Adenocarcinoma of colon	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.1)	7	0.05
Adenocarcinoma pancreas	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Colon cancer	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Colon cancer metastatic	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Colon cancer stage III	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Colorectal cancer metastatic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal cancer metastatic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Malignant peritoneal neoplasm	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Oesophageal adenocarcinoma	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Oesophageal carcinoma	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Pancreatic carcinoma	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Pancreatic carcinoma metastatic	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Pancreatic carcinoma stage IV	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Rectal adenocarcinoma	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Rectal cancer	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Rectal cancer metastatic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Salivary gland cancer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Squamous cell carcinoma of the tongue	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Bile duct adenocarcinoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cholangiocarcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gallbladder adenocarcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gallbladder cancer metastatic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hepatic cancer	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Hepatic cancer metastatic	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Hepatic neoplasm	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hepatocellular carcinoma	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Tumour of ampulla of Vater	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Acute leukaemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Acute lymphocytic leukaemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Acute myeloid leukaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Chronic myeloid leukaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Leukaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Myelodysplastic syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lymphoma	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
B-cell lymphoma	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
B-cell lymphoma stage III	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Diffuse large B-cell lymphoma recurrent	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Adult T-cell lymphoma/leukaemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Mesothelioma malignant	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Metastases to bone	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metastases to central nervous system	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metastases to liver	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Metastases to lung	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metastases to lymph nodes	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiac valve fibroelastoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Fibroma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Adenocarcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metastatic neoplasm	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metastatic squamous cell carcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Squamous cell carcinoma	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Meningioma benign	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Brain neoplasm	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Choroid melanoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Plasma cell myeloma	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Benign neoplasm of bladder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Bladder cancer	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Bladder cancer recurrent	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bladder cancer stage 0, with cancer in situ	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bladder transitional cell carcinoma	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Bladder transitional cell carcinoma recurrent	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Bladder transitional cell carcinoma stage I	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Metastatic renal cell carcinoma	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Renal cancer	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Renal cancer metastatic	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Renal cell carcinoma	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Transitional cell carcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ureteric cancer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Benign ovarian tumour	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Endometrial adenocarcinoma	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Mucinous endometrial carcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ovarian cancer recurrent	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Ovarian cancer stage IV	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Uterine cancer	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Penile squamous cell carcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Prostate cancer	11	(0.3)	11	0.15	5	(0.1)	5	0.07	16	(0.2)	16	0.11
Prostate cancer metastatic	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Prostate cancer stage I	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Prostate cancer stage II	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Testicular seminoma (pure) stage I	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Testis cancer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lung adenocarcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lung adenocarcinoma metastatic	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Lung adenocarcinoma stage II	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Lung adenocarcinoma stage IV	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lung cancer metastatic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lung neoplasm malignant	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Non-small cell lung cancer	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Non-small cell lung cancer metastatic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Non-small cell lung cancer stage I	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Small cell lung cancer	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Small cell lung cancer extensive stage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Small cell lung cancer metastatic	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Squamous cell carcinoma of lung	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Tonsil cancer	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bone cancer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Basal cell carcinoma	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Bowen's disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Malignant melanoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Malignant melanoma in situ	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Squamous cell carcinoma of skin	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Leiomyoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lipoma	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Soft tissue sarcoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Nervous system disorders	233	(6.1)	282	3.73	269	(7.0)	345	4.56	502	(6.6)	627	4.15
Brain stem haemorrhage	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Brain stem infarction	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	6	(0.1)	6	0.04
Brain stem stroke	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Carotid artery disease	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Carotid artery occlusion	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Carotid artery stenosis	15	(0.4)	15	0.20	14	(0.4)	15	0.20	29	(0.4)	30	0.20
Cerebellar infarction	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Cerebral arteriosclerosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cerebral haemorrhage	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Cerebral infarction	5	(0.1)	5	0.07	4	(0.1)	5	0.07	9	(0.1)	10	0.07
Cerebral ischaemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cerebral small vessel ischaemic disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cerebrovascular accident	11	(0.3)	11	0.15	22	(0.6)	23	0.30	33	(0.4)	34	0.22
Embolic cerebral infarction	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Embolic stroke	4	(0.1)	4	0.05	2	(0.1)	2	0.03	6	(0.1)	6	0.04
Haemorrhage intracranial	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Haemorrhagic cerebral infarction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Haemorrhagic stroke	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Haemorrhagic transformation stroke	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Intracranial aneurysm	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Ischaemic cerebral infarction	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Ischaemic stroke	43	(1.1)	44	0.58	45	(1.2)	50	0.66	88	(1.2)	94	0.62
Lacunar infarction	5	(0.1)	5	0.07	2	(0.1)	2	0.03	7	(0.1)	7	0.05
Lacunar stroke	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Reversible ischaemic neurological deficit	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Subarachnoid haemorrhage	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Thalamic infarction	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Thalamus haemorrhage	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Thrombotic stroke	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Transient ischaemic attack	28	(0.7)	29	0.38	42	(1.1)	44	0.58	70	(0.9)	73	0.48
Vertebrobasilar insufficiency	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cranial nerve paralysis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Facial paralysis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
IIIrd nerve paralysis	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Vith nerve paralysis	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Multiple sclerosis relapse	0				1 (0.0)		2	0.03	1 (0.0)		2	0.01
Encephalopathy	6 (0.2)		6	0.08	4 (0.1)		4	0.05	10 (0.1)		10	0.07
Hepatic encephalopathy	2 (0.1)		2	0.03	3 (0.1)		3	0.04	5 (0.1)		5	0.03
Hypertensive encephalopathy	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.0)		2	0.01
Metabolic encephalopathy	7 (0.2)		7	0.09	9 (0.2)		10	0.13	16 (0.2)		17	0.11
Toxic encephalopathy	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.1)		2	0.03	3 (0.0)		3	0.02
Headache	4 (0.1)		4	0.05	6 (0.2)		6	0.08	10 (0.1)		10	0.07
Hemiplegic migraine	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Migraine	3 (0.1)		3	0.04	0				3 (0.0)		3	0.02
Vascular headache	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Hydrocephalus	1 (0.0)		2	0.03	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.0)		3	0.02
Intracranial pressure increased	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Normal pressure hydrocephalus	2 (0.1)		2	0.03	0				2 (0.0)		2	0.01
Dementia	2 (0.1)		2	0.03	1 (0.0)		1	0.01	3 (0.0)		3	0.02
Dementia Alzheimer's type	0				2 (0.1)		2	0.03	2 (0.0)		2	0.01
Memory impairment	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Senile dementia	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Transient global amnesia	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Vascular dementia	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.1)		2	0.03	3 (0.0)		3	0.02
Essential tremor	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Hemiparesis	3 (0.1)		3	0.04	2 (0.1)		2	0.03	5 (0.1)		5	0.03
Parkinson's disease	1 (0.0)		1	0.01	4 (0.1)		4	0.05	5 (0.1)		5	0.03
Tremor	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Altered state of consciousness	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Aphasia	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.0)		2	0.01
Ataxia	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Balance disorder	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Dizziness	7 (0.2)		7	0.09	4 (0.1)		4	0.05	11 (0.1)		11	0.07

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Dysarthria	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Hypoaesthesia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypoglycaemic coma	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	2	0.03	2	(0.0)	3	0.02
Hypoglycaemic unconsciousness	27	(0.7)	29	0.38	29	(0.8)	33	0.44	56	(0.7)	62	0.41
Lethargy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Loss of consciousness	4	(0.1)	4	0.05	4	(0.1)	4	0.05	8	(0.1)	8	0.05
Paraesthesia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Post-injection delirium sedation syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Presyncope	3	(0.1)	3	0.04	12	(0.3)	12	0.16	15	(0.2)	15	0.10
Syncope	25	(0.7)	27	0.36	24	(0.6)	29	0.38	49	(0.6)	56	0.37
Visual field defect	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Motor neurone disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Myasthenia gravis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Diabetic mononeuropathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Diabetic neuropathy	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Guillain-Barre syndrome	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Intensive care unit acquired weakness	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Mononeuropathy multiplex	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Neuropathy peripheral	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Peripheral sensory neuropathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Ulnar nerve palsy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Generalised tonic-clonic seizure	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Hyperglycaemic seizure	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypoglycaemic seizure	3	(0.1)	5	0.07	0				3	(0.0)	5	0.03
Migraine-triggered seizure	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Seizure	6	(0.2)	8	0.11	6	(0.2)	6	0.08	12	(0.2)	14	0.09
Status epilepticus	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cervical myelopathy	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Epidural lipomatosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lumbar radiculopathy	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Nerve root compression	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Radicular pain	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Radiculopathy	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Sciatica	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Spinal cord compression	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Spondylitic myelopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Brain injury	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Product issues	5	(0.1)	6	0.08	8	(0.2)	9	0.12	13	(0.2)	15	0.10
Device dislocation	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Device failure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Device fastener issue	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Device inappropriate shock delivery	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Device lead damage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Device loosening	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Device malfunction	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	4	0.03
Lead dislodgement	1	(0.0)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	3	0.02
Psychiatric disorders	34	(0.9)	42	0.56	38	(1.0)	46	0.61	72	(0.9)	88	0.58
Acute stress disorder	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Agitation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Anxiety	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Post-traumatic stress disorder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Confusional state	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Delirium	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.1)	7	0.05
Depression	5	(0.1)	5	0.07	4	(0.1)	4	0.05	9	(0.1)	9	0.06
Depression suicidal	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Major depression	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Post stroke depression	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hallucination, visual	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bipolar disorder	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Affective disorder	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Aggression	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Paranoia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Alcohol withdrawal syndrome	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Mental status changes	7	(0.2)	7	0.09	8	(0.2)	8	0.11	15	(0.2)	15	0.10
Personality change due to a general medical condition	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Psychotic disorder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Schizoaffective disorder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Schizoaffective disorder bipolar type	0				1	(0.0)	2	0.03	1	(0.0)	2	0.01
Schizophrenia	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Completed suicide	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Intentional self-injury	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Suicidal ideation	5	(0.1)	6	0.08	3	(0.1)	3	0.04	8	(0.1)	9	0.06
Suicide attempt	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Renal and urinary disorders	144	(3.8)	171	2.26	172	(4.5)	210	2.78	316	(4.1)	381	2.52
Bladder neck obstruction	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Bladder outlet obstruction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cystitis noninfective	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Diabetic nephropathy	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Glomerulonephritis rapidly progressive	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Nephropathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Nephropathy toxic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Nephrosclerosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Nephrotic syndrome	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Tubulointerstitial nephritis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Acute kidney injury	70	(1.8)	79	1.04	95	(2.5)	110	1.46	165	(2.2)	189	1.25
Acute prerenal failure	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Anuria	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Azotaemia	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Chronic kidney disease	16	(0.4)	18	0.24	26	(0.7)	30	0.40	42	(0.5)	48	0.32

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
End stage renal disease	12	(0.3)	12	0.16	9	(0.2)	9	0.12	21	(0.3)	21	0.14
Hydronephrosis	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Renal artery stenosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Renal failure	14	(0.4)	14	0.19	17	(0.4)	17	0.22	31	(0.4)	31	0.20
Renal impairment	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Renal mass	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Renal tubular necrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Urethral stenosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Haematuria	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Renal colic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Stress urinary incontinence	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Urinary hesitation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Urinary retention	9	(0.2)	9	0.12	2	(0.1)	2	0.03	11	(0.1)	11	0.07
Calculus bladder	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Calculus urinary	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Nephrolithiasis	11	(0.3)	11	0.15	9	(0.2)	9	0.12	20	(0.3)	20	0.13
Stag horn calculus	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Ureterolithiasis	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.07	8	(0.1)	8	0.05
Reproductive system and breast disorders	20	(0.5)	22	0.29	13	(0.3)	14	0.19	33	(0.4)	36	0.24
Breast enlargement	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cervical cyst	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cervical dysplasia	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Cervix haemorrhage uterine	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Balanoposthitis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Prostatitis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Ovarian cyst	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Benign prostatic hyperplasia	9	(0.2)	9	0.12	7	(0.2)	7	0.09	16	(0.2)	16	0.11
Prostatomegaly	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cystocele	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Endometrial hyperplasia	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Rectocele	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Uterine mass	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Uterine prolapse	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vaginal haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	148	(3.9)	194	2.56	172	(4.5)	241	3.19	320	(4.2)	435	2.88
Asthma	6	(0.2)	7	0.09	8	(0.2)	8	0.11	14	(0.2)	15	0.10
Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bronchial hyperreactivity	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Chronic obstructive pulmonary disease	42	(1.1)	54	0.71	56	(1.5)	70	0.93	98	(1.3)	124	0.82
Obstructive airways disorder	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Acute pulmonary oedema	6	(0.2)	9	0.12	6	(0.2)	6	0.08	12	(0.2)	15	0.10
Acute respiratory distress syndrome	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Atelectasis	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.05	5	(0.1)	5	0.03
Idiopathic pulmonary fibrosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Interstitial lung disease	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Non-cardiogenic pulmonary oedema	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia aspiration	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Pneumonitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pulmonary congestion	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Pulmonary fibrosis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Pulmonary oedema	6	(0.2)	6	0.08	9	(0.2)	9	0.12	15	(0.2)	15	0.10
Pulmonary sarcoidosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Haemothorax	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pleural effusion	1	(0.0)	1	0.01	6	(0.2)	6	0.08	7	(0.1)	7	0.05
Pleurisy	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Pneumothorax	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Pneumothorax spontaneous	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Pulmonary embolism	15	(0.4)	15	0.20	10	(0.3)	10	0.13	25	(0.3)	25	0.17
Pulmonary hypertension	6	(0.2)	6	0.08	5	(0.1)	5	0.07	11	(0.1)	11	0.07
Pulmonary veno-occlusive disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Acute respiratory failure	24	(0.6)	26	0.34	31	(0.8)	35	0.46	55	(0.7)	61	0.40
Chronic respiratory failure	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Cough	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Dyspnoea	11	(0.3)	11	0.15	17	(0.4)	19	0.25	28	(0.4)	30	0.20
Dyspnoea exertional	4	(0.1)	4	0.05	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.03
Dyspnoea paroxysmal nocturnal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypoxia	3	(0.1)	3	0.04	8	(0.2)	8	0.11	11	(0.1)	11	0.07
Pickwickian syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pleuritic pain	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pulmonary mass	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Respiratory distress	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Respiratory failure	22	(0.6)	23	0.30	18	(0.5)	19	0.25	40	(0.5)	42	0.28
Respiratory tract inflammation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Sleep apnoea syndrome	0				7	(0.2)	7	0.09	7	(0.1)	7	0.05
Upper respiratory tract inflammation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Acquired diaphragmatic eventration	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Epistaxis	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	4	0.05	4	(0.1)	5	0.03
Laryngeal stenosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Nasal polyps	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Nasal septum deviation	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Pharyngeal oedema	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Skin and subcutaneous tissue disorders	36	(0.9)	40	0.53	31	(0.8)	33	0.44	67	(0.9)	73	0.48
Angioedema	3	(0.1)	4	0.05	8	(0.2)	9	0.12	11	(0.1)	13	0.09
Urticaria	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Dermal cyst	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Decubitus ulcer	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Dermatitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Eczema	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pemphigoid	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Rash	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Skin necrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Stasis dermatitis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Diabetic foot	10	(0.3)	10	0.13	11	(0.3)	11	0.15	21	(0.3)	21	0.14
Diabetic neuropathic ulcer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Neuropathic ulcer	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Skin ulcer	13	(0.3)	13	0.17	6	(0.2)	6	0.08	19	(0.2)	19	0.13
Skin ulcer haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hidradenitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hyperhidrosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hypersensitivity vasculitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Social circumstances	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Social stay hospitalisation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Surgical and medical procedures	37	(1.0)	40	0.53	41	(1.1)	43	0.57	78	(1.0)	83	0.55
Amputation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hip arthroplasty	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Joint arthroplasty	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Knee arthroplasty	4	(0.1)	5	0.07	7	(0.2)	8	0.11	11	(0.1)	13	0.09
Knee operation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Leg amputation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Rotator cuff repair	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Aortic valve replacement	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cardiac ablation	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Cardiac pacemaker battery replacement	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiac pacemaker insertion	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cardiac pacemaker replacement	0				4	(0.1)	4	0.05	4	(0.1)	4	0.03

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Implantable defibrillator insertion	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Implantable defibrillator replacement	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Thyroidectomy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cataract operation	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Intra-ocular injection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Abdominal hernia repair	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Abdominal panniculectomy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Colectomy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Colostomy closure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Duodenal switch	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastrectomy	4	(0.1)	4	0.05	3	(0.1)	3	0.04	7	(0.1)	7	0.05
Gastric bypass	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Hernia repair	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Inguinal hernia repair	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Jejunostomy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metabolic surgery	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Oesophagectomy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Roux loop conversion	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Umbilical hernia repair	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Transurethral prostatectomy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Intervertebral disc operation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Spinal decompression	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Spinal fusion surgery	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Spinal laminectomy	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Hysterectomy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Angioplasty	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Aortic aneurysm repair	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Aortic stent insertion	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Arteriovenous fistula operation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Coronary arterial stent insertion	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Coronary artery bypass	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.1)		2	0.03	3 (0.0)		3	0.02
Vascular disorders	122 (3.2)		133	1.76	143 (3.7)		171	2.26	265 (3.5)		304	2.01
Aneurysm	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Aortic aneurysm	3 (0.1)		3	0.04	3 (0.1)		3	0.04	6 (0.1)		6	0.04
Peripheral artery aneurysm	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.0)		2	0.01
Aortic stenosis	3 (0.1)		3	0.04	3 (0.1)		3	0.04	6 (0.1)		6	0.04
Arteriosclerosis	3 (0.1)		3	0.04	2 (0.1)		2	0.03	5 (0.1)		5	0.03
Dry gangrene	2 (0.1)		2	0.03	1 (0.0)		1	0.01	3 (0.0)		3	0.02
Extremity necrosis	1 (0.0)		1	0.01	3 (0.1)		3	0.04	4 (0.1)		4	0.03
Intermittent claudication	2 (0.1)		2	0.03	6 (0.2)		6	0.08	8 (0.1)		8	0.05
Ischaemic limb pain	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Leriche syndrome	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Peripheral arterial occlusive disease	13 (0.3)		13	0.17	12 (0.3)		12	0.16	25 (0.3)		25	0.17
Peripheral artery occlusion	4 (0.1)		4	0.05	4 (0.1)		5	0.07	8 (0.1)		9	0.06
Peripheral artery stenosis	2 (0.1)		3	0.04	4 (0.1)		4	0.05	6 (0.1)		7	0.05
Peripheral ischaemia	3 (0.1)		3	0.04	7 (0.2)		7	0.09	10 (0.1)		10	0.07
Peripheral venous disease	0				2 (0.1)		2	0.03	2 (0.0)		2	0.01
Superior vena cava stenosis	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Vascular insufficiency	0				1 (0.0)		3	0.04	1 (0.0)		3	0.02
Blood pressure inadequately controlled	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Hypotension	14 (0.4)		14	0.19	14 (0.4)		15	0.20	28 (0.4)		29	0.19
Hypovolaemic shock	0				2 (0.1)		2	0.03	2 (0.0)		2	0.01
Obstructive shock	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Orthostatic hypotension	6 (0.2)		6	0.08	8 (0.2)		8	0.11	14 (0.2)		14	0.09
Shock haemorrhagic	0				2 (0.1)		2	0.03	2 (0.0)		2	0.01
Deep vein thrombosis	13 (0.3)		13	0.17	10 (0.3)		10	0.13	23 (0.3)		23	0.15
Embolism	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Embolism arterial	0				2 (0.1)		2	0.03	2 (0.0)		2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Embolism venous	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Peripheral artery thrombosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Peripheral embolism	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Thrombosis	4	(0.1)	4	0.05	2	(0.1)	4	0.05	6	(0.1)	8	0.05
Lymphocele	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Angiopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Microangiopathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Peripheral vascular disorder	11	(0.3)	12	0.16	14	(0.4)	17	0.22	25	(0.3)	29	0.19
Reperfusion injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Subclavian steal syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Arterial haemorrhage	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Accelerated hypertension	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.2)	7	0.09	11	(0.1)	11	0.07
Essential hypertension	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hypertension	17	(0.4)	19	0.25	23	(0.6)	24	0.32	40	(0.5)	43	0.28
Hypertensive crisis	8	(0.2)	8	0.11	8	(0.2)	8	0.11	16	(0.2)	16	0.11
Hypertensive emergency	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Malignant hypertension	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.07	8	(0.1)	8	0.05
Phlebitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Temporal arteritis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

Anhang 4-H.2: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad**Serious Adverse Events by Severity - T2DM-CV - EX1250-4080 - Summary - full analysis set**

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Number of subjects	3818				3819				7637			
PY0	7568				7558				15125			
Number of events	1473	(38.6)	3341	44.15	1517	(39.7)	3745	49.55	2990	(39.2)	7086	46.85
Severity												
Severe	944	(24.7)	1859	24.57	961	(25.2)	1958	25.91	1905	(24.9)	3817	25.24
Moderate	728	(19.1)	1210	15.99	772	(20.2)	1457	19.28	1500	(19.6)	2667	17.63
Mild	200	(5.2)	272	3.59	237	(6.2)	330	4.37	437	(5.7)	602	3.98

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, |PY0: Patient years of observation

Anhang 4-H.3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „mild“**Mild Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set**

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Number of subjects	3818				3819				7637			
PY0	7568				7558				15125			
Number of events	200	(5.2)	272	3.59	237	(6.2)	330	4.37	437	(5.7)	602	3.98
Blood and lymphatic system disorders	5	(0.1)	5	0.07	4	(0.1)	4	0.05	9	(0.1)	9	0.06
Anaemia	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Iron deficiency anaemia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Normochromic normocytic anaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Thrombocytopenia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Leukocytosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cardiac disorders	45	(1.2)	47	0.62	64	(1.7)	70	0.93	109	(1.4)	117	0.77
Atrial fibrillation	3	(0.1)	3	0.04	8	(0.2)	8	0.11	11	(0.1)	11	0.07
Atrial flutter	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Atrioventricular block	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Atrioventricular block complete	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Atrioventricular block first degree	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bradycardia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Sinus node dysfunction	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Supraventricular tachycardia	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Tachycardia	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Trifascicular block	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ventricular extrasystoles	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ventricular tachycardia	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Palpitations	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Mitral valve incompetence	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Acute myocardial infarction	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.1)	7	0.05

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Mild Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Angina pectoris	1	(0.0)	1	0.01	6	(0.2)	6	0.08	7	(0.1)	7	0.05
Angina unstable	11	(0.3)	11	0.15	4	(0.1)	4	0.05	15	(0.2)	15	0.10
Coronary artery disease	6	(0.2)	6	0.08	6	(0.2)	6	0.08	12	(0.2)	12	0.08
Coronary artery occlusion	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Myocardial infarction	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Myocardial ischaemia	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Silent myocardial infarction	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Cardiac failure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cardiac failure chronic	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Cardiac failure congestive	7	(0.2)	8	0.11	12	(0.3)	13	0.17	19	(0.2)	21	0.14
Left ventricular failure	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiomegaly	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiomyopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ischaemic cardiomyopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ventricular hypokinesia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Ear and labyrinth disorders	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Vertigo	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Endocrine disorders	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Adrenal insufficiency	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Eye disorders	4	(0.1)	5	0.07	4	(0.1)	4	0.05	8	(0.1)	9	0.06
Cataract	3	(0.1)	4	0.05	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	5	0.03
Pterygium	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Macular fibrosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Diabetic retinopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vitreous haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal disorders	21	(0.6)	23	0.30	24	(0.6)	25	0.33	45	(0.6)	48	0.32
Hiatus hernia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Inguinal hernia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Spigelian hernia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Mild Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Umbilical hernia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Large intestine polyp	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Diverticulum	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Diverticulum intestinal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
haemorrhagic												
Pancreatitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pancreatitis acute	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Haematochezia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Lower gastrointestinal	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
haemorrhage												
Rectal haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Colitis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Gastritis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Constipation	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Diarrhoea	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Gastrooesophageal reflux	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	6	(0.1)	6	0.04
disease												
Impaired gastric emptying	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Abdominal mass	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Abdominal pain	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Dysphagia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Nausea	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vomiting	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Small intestinal obstruction	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Duodenal ulcer	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastritis erosive	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Haemorrhoids	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
General disorders and	19	(0.5)	20	0.26	22	(0.6)	22	0.29	41	(0.5)	42	0.28
administration site conditions												
Pyrexia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Asthenia	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Mild Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Chest discomfort	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Chest pain	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Fatigue	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Foreign body reaction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Generalised oedema	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Non-cardiac chest pain	10	(0.3)	10	0.13	10	(0.3)	10	0.13	20	(0.3)	20	0.13
Oedema due to cardiac disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Oedema peripheral	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Peripheral swelling	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Polyp	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Systemic inflammatory response syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cyst	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Infections and infestations	38	(1.0)	42	0.56	44	(1.2)	47	0.62	82	(1.1)	89	0.59
Bacterial infection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cellulitis	10	(0.3)	11	0.15	4	(0.1)	4	0.05	14	(0.2)	15	0.10
Cellulitis orbital	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Clostridium difficile colitis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Escherichia sepsis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gangrene	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Helicobacter gastritis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Prostatitis Escherichia coli	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Streptococcal sepsis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Oral candidiasis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Abscess limb	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Bronchitis	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Cystitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Dermatitis infected	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Diverticulitis	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Epiglottitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastroenteritis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Incision site infection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Mild Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Infected skin ulcer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Osteomyelitis	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Pneumonia	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.2)	8	0.11	12	(0.2)	13	0.09
Post procedural infection	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Postoperative wound infection	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Prostate infection	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pyelonephritis	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Pyelonephritis acute	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Sepsis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Sinusitis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Subcutaneous abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Upper respiratory tract infection	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Urinary tract infection	2	(0.1)	2	0.03	7	(0.2)	7	0.09	9	(0.1)	9	0.06
Urosepsis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastroenteritis viral	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Influenza	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Pneumonia influenzal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Injury, poisoning and procedural complications	16	(0.4)	18	0.24	16	(0.4)	18	0.24	32	(0.4)	36	0.24
Ankle fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Facial bones fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Joint dislocation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Lower limb fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Radius fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Upper limb fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Wrist fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Alcohol poisoning	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Contusion	1	(0.0)	2	0.03	0				1	(0.0)	2	0.01
Fall	6	(0.2)	6	0.08	5	(0.1)	5	0.07	11	(0.1)	11	0.07
Laceration	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Mild Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Post concussion syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Road traffic accident	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Subdural haematoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Wound	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Coronary vascular graft occlusion	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Post procedural haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Post procedural myocardial infarction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Postoperative ileus	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Overdose	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Investigations	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.1)	7	0.05
Arteriogram coronary	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Electrocardiogram ST segment abnormal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Electrocardiogram ST-T change	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Blood creatine phosphokinase increased	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Coagulation time prolonged	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Blood glucose increased	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Biopsy lung	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metabolism and nutrition disorders	9	(0.2)	9	0.12	12	(0.3)	13	0.17	21	(0.3)	22	0.15
Lactic acidosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Dehydration	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Hyperkalaemia	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Hypokalaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hyponatraemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hyperglycaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypoglycaemia	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Gout	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Mild Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17	(0.4)	18	0.24	14	(0.4)	14	0.19	31	(0.4)	32	0.21
Osteopenia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pseudarthrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Arthralgia	1	(0.0)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	3	0.02
Arthritis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gouty arthritis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Osteoarthritis	5	(0.1)	5	0.07	5	(0.1)	5	0.07	10	(0.1)	10	0.07
Muscle spasms	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Muscular weakness	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Rhabdomyolysis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Intervertebral disc protrusion	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Back pain	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Musculoskeletal chest pain	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Musculoskeletal pain	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Neck pain	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Costochondritis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Tendonitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6	(0.2)	6	0.08	11	(0.3)	11	0.15	17	(0.2)	17	0.11
Invasive ductal breast carcinoma	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Benign neoplasm of thyroid gland	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Colon adenoma	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Adenocarcinoma of colon	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Colon cancer metastatic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Colon cancer stage III	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Salivary gland cancer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hepatic neoplasm	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Fibroma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Squamous cell carcinoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Mild Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Benign neoplasm of bladder	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Bladder cancer	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Prostate cancer	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Prostate cancer metastatic	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Basal cell carcinoma	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Nervous system disorders	15 (0.4)		15 0.20		30 (0.8)		32 0.42		45 (0.6)		47 0.31	
Carotid artery disease	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Carotid artery occlusion	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Carotid artery stenosis	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Cerebellar infarction	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Cerebral haemorrhage	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Cerebral infarction	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Cerebral ischaemia	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Cerebrovascular accident	0				2 (0.1)		2 0.03		2 (0.0)		2 0.01	
Embolic stroke	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Ischaemic stroke	1 (0.0)		1 0.01		2 (0.1)		2 0.03		3 (0.0)		3 0.02	
Lacunar infarction	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Transient ischaemic attack	5 (0.1)		5 0.07		4 (0.1)		5 0.07		9 (0.1)		10 0.07	
Toxic encephalopathy	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Hemiplegic migraine	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Hemiparesis	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Parkinson's disease	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Balance disorder	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Dizziness	1 (0.0)		1 0.01		2 (0.1)		2 0.03		3 (0.0)		3 0.02	
Hypoglycaemic unconsciousness	2 (0.1)		2 0.03		2 (0.1)		2 0.03		4 (0.1)		4 0.03	
Loss of consciousness	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Presyncope	0				2 (0.1)		2 0.03		2 (0.0)		2 0.01	
Syncope	0				3 (0.1)		3 0.04		3 (0.0)		3 0.02	
Diabetic neuropathy	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Seizure	1 (0.0)		1 0.01		2 (0.1)		2 0.03		3 (0.0)		3 0.02	
Product issues	0				3 (0.1)		3 0.04		3 (0.0)		3 0.02	

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Mild Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Device dislocation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Device lead damage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lead dislodgement	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Psychiatric disorders	6	(0.2)	7	0.09	3	(0.1)	3	0.04	9	(0.1)	10	0.07
Anxiety	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Confusional state	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Delirium	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Depression	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bipolar disorder	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Mental status changes	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Schizophrenia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Renal and urinary disorders	17	(0.4)	17	0.22	11	(0.3)	12	0.16	28	(0.4)	29	0.19
Acute kidney injury	8	(0.2)	8	0.11	5	(0.1)	5	0.07	13	(0.2)	13	0.09
Acute prerenal failure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Chronic kidney disease	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
End stage renal disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hydronephrosis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Renal impairment	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Urethral stenosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Stress urinary incontinence	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Urinary retention	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Nephrolithiasis	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Ureterolithiasis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Reproductive system and breast disorders	6	(0.2)	6	0.08	3	(0.1)	3	0.04	9	(0.1)	9	0.06
Breast enlargement	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cervical dysplasia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Balanoposthitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Prostatitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Mild Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Cystocele	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Endometrial hyperplasia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10	(0.3)	11	0.15	22	(0.6)	24	0.32	32	(0.4)	35	0.23
Asthma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Chronic obstructive pulmonary disease	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	2	0.03	3	(0.0)	4	0.03
Obstructive airways disorder	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Atelectasis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Non-cardiogenic pulmonary oedema	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pulmonary oedema	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Pulmonary embolism	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pulmonary hypertension	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cough	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Dyspnoea	1	(0.0)	1	0.01	6	(0.2)	6	0.08	7	(0.1)	7	0.05
Dyspnoea exertional	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pulmonary mass	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Respiratory distress	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Respiratory failure	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Sleep apnoea syndrome	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Upper respiratory tract inflammation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Epistaxis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Nasal polyps	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Nasal septum deviation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(0.1)	3	0.04	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	5	0.03
Angioedema	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Dermatitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Stasis dermatitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Mild Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Diabetic foot	0				2 (0.1)		2	0.03	2 (0.0)		2	0.01
Social circumstances	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Social stay hospitalisation	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Surgical and medical procedures	8 (0.2)		9	0.12	5 (0.1)		5	0.07	13 (0.2)		14	0.09
Hip arthroplasty	2 (0.1)		2	0.03	0				2 (0.0)		2	0.01
Knee arthroplasty	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Knee operation	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Cardiac pacemaker insertion	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Implantable defibrillator insertion	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Implantable defibrillator replacement	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Gastrectomy	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Gastric bypass	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.1)		2	0.03	3 (0.0)		3	0.02
Inguinal hernia repair	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Transurethral prostatectomy	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Angioplasty	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Vascular disorders	6 (0.2)		6	0.08	12 (0.3)		12	0.16	18 (0.2)		18	0.12
Arteriosclerosis	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Intermittent claudication	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Peripheral arterial occlusive disease	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Peripheral artery occlusion	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Peripheral ischaemia	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Hypotension	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.0)		2	0.01
Orthostatic hypotension	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Embolism arterial	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Embolism venous	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Thrombosis	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Peripheral vascular disorder	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Mild Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Hypertension	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Hypertensive crisis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

Anhang 4-H.4: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „moderat“**Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set**

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Number of subjects	3818				3819				7637			
PY0	7568				7558				15125			
Number of events	728	(19.1)	1210	15.99	772	(20.2)	1457	19.28	1500	(19.6)	2667	17.63
Blood and lymphatic system disorders	10	(0.3)	12	0.16	24	(0.6)	24	0.32	34	(0.4)	36	0.24
Anaemia	2	(0.1)	3	0.04	17	(0.4)	17	0.22	19	(0.2)	20	0.13
Haemorrhagic anaemia	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Hypochromic anaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Iron deficiency anaemia	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Nephrogenic anaemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Autoimmune haemolytic anaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Coombs negative haemolytic anaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Evans syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Leukocytosis	2	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	4	0.03
Neutropenia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cardiac disorders	224	(5.9)	305	4.03	264	(6.9)	365	4.83	488	(6.4)	670	4.43
Arrhythmia	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Atrial fibrillation	23	(0.6)	26	0.34	30	(0.8)	39	0.52	53	(0.7)	65	0.43
Atrial flutter	5	(0.1)	5	0.07	1	(0.0)	1	0.01	6	(0.1)	6	0.04
Atrial tachycardia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Atrioventricular block	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Atrioventricular block complete	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Atrioventricular block second degree	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Bradycardia	4	(0.1)	4	0.05	4	(0.1)	4	0.05	8	(0.1)	8	0.05
Bundle branch block left	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Long QT syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Nodal arrhythmia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pulseless electrical activity	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Sinus arrest	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Sinus bradycardia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Sinus node dysfunction	4	(0.1)	4	0.05	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.03
Sinus tachycardia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Supraventricular tachycardia	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Tachycardia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Trifascicular block	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ventricular extrasystoles	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ventricular fibrillation	0				4	(0.1)	4	0.05	4	(0.1)	4	0.03
Ventricular tachycardia	4	(0.1)	4	0.05	8	(0.2)	10	0.13	12	(0.2)	14	0.09
Cardiac discomfort	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypertensive heart disease	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Intracardiac thrombus	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Palpitations	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Aortic valve disease	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Aortic valve stenosis	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Tricuspid valve incompetence	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Acute coronary syndrome	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Acute myocardial infarction	27	(0.7)	29	0.38	30	(0.8)	30	0.40	57	(0.7)	59	0.39
Angina pectoris	19	(0.5)	19	0.25	25	(0.7)	26	0.34	44	(0.6)	45	0.30
Angina unstable	33	(0.9)	36	0.48	38	(1.0)	40	0.53	71	(0.9)	76	0.50
Arteriosclerosis coronary artery	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Arteriospasm coronary	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Coronary artery disease	33	(0.9)	38	0.50	41	(1.1)	43	0.57	74	(1.0)	81	0.54
Coronary artery dissection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Coronary artery embolism	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Coronary artery occlusion	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Coronary artery stenosis	4	(0.1)	4	0.05	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.03
Coronary ostial stenosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Myocardial infarction	4	(0.1)	5	0.07	14	(0.4)	14	0.19	18	(0.2)	19	0.13

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Myocardial ischaemia	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Prinzmetal angina	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Silent myocardial infarction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Acute left ventricular failure	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Cardiac failure	10	(0.3)	10	0.13	13	(0.3)	14	0.19	23	(0.3)	24	0.16
Cardiac failure acute	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Cardiac failure chronic	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Cardiac failure congestive	68	(1.8)	80	1.06	66	(1.7)	89	1.18	134	(1.8)	169	1.12
Cardiorenal syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Chronic left ventricular failure	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cor pulmonale	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Cor pulmonale acute	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Left ventricular failure	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Right ventricular failure	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cardiac hypertrophy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiomegaly	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cardiomyopathy	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Ischaemic cardiomyopathy	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Left ventricular dysfunction	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Left ventricular hypertrophy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pericardial effusion	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Congenital, familial and genetic disorders	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Hypertrophic cardiomyopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Congenital ureterocele	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Phimosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ear and labyrinth disorders	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.2)	6	0.08	9	(0.1)	9	0.06
Deafness neurosensory	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Meniere's disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Vertigo	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Vertigo positional	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Vestibular disorder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Endocrine disorders	4	(0.1)	4	0.05	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.03
Goitre	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hypothyroidism	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Thyroid mass	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Toxic nodular goitre	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Eye disorders	12	(0.3)	15	0.20	5	(0.1)	5	0.07	17	(0.2)	20	0.13
Cataract	5	(0.1)	8	0.11	1	(0.0)	1	0.01	6	(0.1)	9	0.06
Cataract diabetic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Neurotrophic keratopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Glaucoma	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Optic ischaemic neuropathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Macular fibrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Retinal detachment	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Diabetic retinopathy	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Retinal vein occlusion	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Retinopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal disorders	64	(1.7)	72	0.95	56	(1.5)	66	0.87	120	(1.6)	138	0.91
Abdominal hernia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Enterocoele	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hiatus hernia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Inguinal hernia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Umbilical hernia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal polyp	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
haemorrhage												
Large intestine polyp	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Periodontal disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Diverticulum	4	(0.1)	4	0.05	0				4	(0.1)	4	0.03
Diverticulum intestinal	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Alcoholic pancreatitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pancreatitis	4	(0.1)	5	0.07	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	6	0.04
Pancreatitis acute	0				5	(0.1)	5	0.07	5	(0.1)	5	0.03
Pancreatitis chronic	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Acid peptic disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Appendix disorder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Barrett's oesophagus	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal haemorrhage	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.07	8	(0.1)	8	0.05
Haematochezia	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Intra-abdominal haematoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Lower gastrointestinal haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Mallory-Weiss syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Mesenteric haematoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Rectal haemorrhage	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Upper gastrointestinal haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Chronic gastritis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Colitis	4	(0.1)	4	0.05	3	(0.1)	3	0.04	7	(0.1)	7	0.05
Colitis ischaemic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Crohn's disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Duodenitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastritis	5	(0.1)	5	0.07	4	(0.1)	5	0.07	9	(0.1)	10	0.07
Constipation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Diabetic gastroparesis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Diarrhoea	5	(0.1)	8	0.11	0				5	(0.1)	8	0.05
Gastrooesophageal reflux disease	2	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	4	0.05	5	(0.1)	7	0.05
Ileus paralytic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Impaired gastric emptying	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	3	0.04	4	(0.1)	6	0.04
Abdominal discomfort	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Abdominal pain	5	(0.1)	5	0.07	3	(0.1)	3	0.04	8	(0.1)	8	0.05
Abdominal pain upper	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Dysphagia	0				2 (0.1)		2 0.03		2 (0.0)		2 0.01	
Nausea	2 (0.1)		2 0.03		1 (0.0)		1 0.01		3 (0.0)		3 0.02	
Vomiting	3 (0.1)		3 0.04		4 (0.1)		4 0.05		7 (0.1)		7 0.05	
Ileus	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Small intestinal obstruction	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Duodenal ulcer	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Duodenal ulcer haemorrhage	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Gastric ulcer	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Gastric ulcer perforation	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Gastrointestinal ulcer	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
haemorrhage												
Peptic ulcer	0				1 (0.0)		2 0.03		1 (0.0)		2 0.01	
Gastrointestinal	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
angiodysplasia												
Haemorrhoidal haemorrhage	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Haemorrhoids	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Intestinal ischaemia	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Ascites	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Salivary gland calculus	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Salivary gland mass	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
General disorders and administration site conditions	45 (1.2)		45 0.59		53 (1.4)		61 0.81		98 (1.3)		106 0.70	
Vascular stent restenosis	2 (0.1)		2 0.03		2 (0.1)		3 0.04		4 (0.1)		5 0.03	
Asthenia	1 (0.0)		1 0.01		2 (0.1)		2 0.03		3 (0.0)		3 0.02	
Chest discomfort	1 (0.0)		1 0.01		4 (0.1)		4 0.05		5 (0.1)		5 0.03	
Chest pain	10 (0.3)		10 0.13		10 (0.3)		10 0.13		20 (0.3)		20 0.13	
Gait disturbance	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Generalised oedema	2 (0.1)		2 0.03		1 (0.0)		1 0.01		3 (0.0)		3 0.02	
Local swelling	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Non-cardiac chest pain	20 (0.5)		20 0.26		30 (0.8)		34 0.45		50 (0.7)		54 0.36	
Oedema	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Oedema peripheral	4 (0.1)		4 0.05		3 (0.1)		3 0.04		7 (0.1)		7 0.05	

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Peripheral swelling	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Surgical failure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cyst	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Impaired healing	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Hepatobiliary disorders	10	(0.3)	10	0.13	16	(0.4)	18	0.24	26	(0.3)	28	0.19
Bile duct obstruction	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Dilatation intrahepatic duct acquired	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cholecystitis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Cholecystitis acute	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.05	5	(0.1)	5	0.03
Cholecystitis chronic	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Cholelithiasis	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.07	6	(0.1)	6	0.04
Hepatic cirrhosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hepatic lesion	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hepatitis chronic active	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Jaundice	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Jaundice cholestatic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Non-alcoholic steatohepatitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Portal vein thrombosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Immune system disorders	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Drug hypersensitivity	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Infections and infestations	157	(4.1)	183	2.42	182	(4.8)	236	3.12	339	(4.4)	419	2.77
Arthritis bacterial	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Bacterial pyelonephritis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bacterial sepsis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Beta haemolytic streptococcal infection	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Bronchitis bacterial	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cellulitis	20	(0.5)	21	0.28	28	(0.7)	34	0.45	48	(0.6)	55	0.36
Cellulitis staphylococcal	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Clostridium difficile colitis	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Diabetic gangrene	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Escherichia sepsis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
External ear cellulitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gangrene	0				6	(0.2)	6	0.08	6	(0.1)	6	0.04
Gas gangrene	1	(0.0)	2	0.03	0				1	(0.0)	2	0.01
Gastroenteritis Escherichia coli	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia bacterial	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Pneumonia klebsiella	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia pneumococcal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia pseudomonal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia staphylococcal	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Septic arthritis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
staphylococcal												
Staphylococcal abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Staphylococcal infection	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Staphylococcal sepsis	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Streptococcal bacteraemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Oesophageal candidiasis	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Abdominal abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Abdominal wall infection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Abscess limb	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Abscess soft tissue	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Acute endocarditis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Appendicitis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Bacteraemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Bronchitis	8	(0.2)	8	0.11	12	(0.3)	12	0.16	20	(0.3)	20	0.13
Cholecystitis infective	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Conjunctivitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cystitis	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Device related infection	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Diabetic foot infection	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Diverticulitis	6	(0.2)	8	0.11	5	(0.1)	5	0.07	11	(0.1)	13	0.09
Dysentery	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastroenteritis	6	(0.2)	6	0.08	4	(0.1)	4	0.05	10	(0.1)	10	0.07
Graft infection	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Infected skin ulcer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Infectious colitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Infusion site infection	0				1	(0.0)	2	0.03	1	(0.0)	2	0.01
Labyrinthitis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Localised infection	4	(0.1)	4	0.05	2	(0.1)	2	0.03	6	(0.1)	6	0.04
Lower respiratory tract infection	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Osteomyelitis	6	(0.2)	8	0.11	9	(0.2)	10	0.13	15	(0.2)	18	0.12
Osteomyelitis acute	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Osteomyelitis chronic	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Otitis externa	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Paronychia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Perirectal abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia	39	(1.0)	41	0.54	46	(1.2)	51	0.67	85	(1.1)	92	0.61
Post procedural infection	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Postoperative wound infection	7	(0.2)	8	0.11	1	(0.0)	1	0.01	8	(0.1)	9	0.06
Pulmonary sepsis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pyelonephritis	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Pyuria	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Rectal abscess	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Renal abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Respiratory tract infection	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Salpingitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Sepsis	11	(0.3)	11	0.15	9	(0.2)	9	0.12	20	(0.3)	20	0.13
Septic shock	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Soft tissue infection	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Subcutaneous abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Tracheobronchitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Upper respiratory tract infection	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Urinary tract infection	16	(0.4)	16	0.21	18	(0.5)	22	0.29	34	(0.4)	38	0.25
Urosepsis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Vulval abscess	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Wound infection	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Tuberculosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Bronchitis viral	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Dengue fever	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Gastroenteritis viral	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Herpes zoster	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Influenza	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Meningitis viral	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia influenzal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Respiratory tract infection viral	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Viral infection	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Viral pericarditis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Injury, poisoning and procedural complications	49	(1.3)	52	0.69	56	(1.5)	65	0.86	105	(1.4)	117	0.77
Ankle fracture	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Cervical vertebral fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Femur fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Fibula fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Foot fracture	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Hand fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hip fracture	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Humerus fracture	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Joint dislocation	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Meniscus injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Multiple fractures	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pelvic fracture	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Radius fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Rib fracture	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Stress fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Tibia fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Upper limb fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Wrist fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Toxicity to various agents	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Accident at work	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Brachial plexus injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Concussion	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Fall	16	(0.4)	16	0.21	28	(0.7)	28	0.37	44	(0.6)	44	0.29
Laceration	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Ligament rupture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Muscle strain	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Road traffic accident	7	(0.2)	7	0.09	5	(0.1)	5	0.07	12	(0.2)	12	0.08
Stab wound	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Subdural haematoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Tendon rupture	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Ureteric injury	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Anaemia postoperative	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Coronary artery restenosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Coronary vascular graft occlusion	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastrostomy tube site complication	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Post procedural complication	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Post procedural haematoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Post procedural haemorrhage	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Post procedural myocardial infarction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Postoperative respiratory failure	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Postoperative thoracic procedure complication	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Postoperative wound complication	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Procedural complication	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Procedural haemorrhage	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Procedural hypotension	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Intentional overdose	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Investigations	8 (0.2)		8	0.11	4 (0.1)		4	0.05	12 (0.2)		12	0.08
Arteriogram coronary	2 (0.1)		2	0.03	1 (0.0)		1	0.01	3 (0.0)		3	0.02
Catheterisation cardiac	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Ejection fraction decreased	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Troponin increased	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.0)		2	0.01
Hepatic enzyme increased	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Blood glucose decreased	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Medical observation	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Blood potassium decreased	2 (0.1)		2	0.03	0				2 (0.0)		2	0.01
Metabolism and nutrition disorders	59 (1.5)		68	0.90	56 (1.5)		64	0.85	115 (1.5)		132	0.87
Lactic acidosis	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Decreased appetite	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Failure to thrive	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Obesity	2 (0.1)		2	0.03	0				2 (0.0)		2	0.01
Diabetic complication	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Diabetic ketoacidosis	1 (0.0)		1	0.01	4 (0.1)		4	0.05	5 (0.1)		5	0.03
Diabetic metabolic decompensation	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.0)		2	0.01
Dehydration	10 (0.3)		10	0.13	9 (0.2)		9	0.12	19 (0.2)		19	0.13
Electrolyte imbalance	2 (0.1)		2	0.03	0				2 (0.0)		2	0.01
Fluid overload	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		2	0.03	2 (0.0)		3	0.02
Hyperkalaemia	9 (0.2)		11	0.15	9 (0.2)		9	0.12	18 (0.2)		20	0.13
Hypokalaemia	0				3 (0.1)		3	0.04	3 (0.0)		3	0.02

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Hyponatraemia	4	(0.1)	4	0.05	4	(0.1)	4	0.05	8	(0.1)	8	0.05
Hypovolaemia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	2	0.03	2	(0.0)	3	0.02
Diabetes mellitus	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Diabetes mellitus inadequate control	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Hyperglycaemia	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.2)	7	0.09	11	(0.1)	11	0.07
Hypoglycaemia	20	(0.5)	24	0.32	15	(0.4)	16	0.21	35	(0.5)	40	0.26
Hyperammonaemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gout	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Musculoskeletal and connective tissue disorders	52	(1.4)	57	0.75	52	(1.4)	60	0.79	104	(1.4)	117	0.77
Osteitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Osteonecrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Osteoporosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Arthralgia	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	5	0.07	6	(0.1)	7	0.05
Arthritis	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	5	0.07	6	(0.1)	7	0.05
Arthropathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Haemarthrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Osteoarthritis	14	(0.4)	15	0.20	12	(0.3)	12	0.16	26	(0.3)	27	0.18
Polyarthritis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Rotator cuff syndrome	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Spinal osteoarthritis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Spondylitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vertebral foraminal stenosis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Muscle spasms	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Muscular weakness	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Rhabdomyolysis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cervical spinal stenosis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Intervertebral disc degeneration	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Intervertebral disc disorder	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Intervertebral disc protrusion	5	(0.1)	5	0.07	2	(0.1)	2	0.03	7	(0.1)	7	0.05

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Lumbar spinal stenosis	5	(0.1)	5	0.07	4	(0.1)	4	0.05	9	(0.1)	9	0.06
Spinal column stenosis	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Spondylolisthesis	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Back pain	1	(0.0)	1	0.01	6	(0.2)	6	0.08	7	(0.1)	7	0.05
Dactylitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Flank pain	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Musculoskeletal chest pain	3	(0.1)	3	0.04	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.03
Musculoskeletal pain	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Neck pain	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pain in extremity	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Bursitis	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Enthesopathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Tendon disorder	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	41	(1.1)	41	0.54	41	(1.1)	41	0.54	82	(1.1)	82	0.54
Breast cancer metastatic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Intraductal proliferative breast lesion	3	(0.1)	3	0.04	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.03
Invasive ductal breast carcinoma	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Parathyroid tumour benign	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pituitary tumour benign	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Thyroid cancer	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Colon adenoma	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Gastrointestinal tract adenoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Papillary cystadenoma lymphomatosum	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Rectal adenoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Adenocarcinoma gastric	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Adenocarcinoma of colon	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Colon cancer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pancreatic carcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Rectal cancer	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Cholangiocarcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gallbladder adenocarcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hepatocellular carcinoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Tumour of ampulla of Vater	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Chronic myeloid leukaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Myelodysplastic syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
B-cell lymphoma stage III	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Diffuse large B-cell lymphoma recurrent	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Adult T-cell lymphoma/leukaemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Metastatic squamous cell carcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Squamous cell carcinoma	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Choroid melanoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Plasma cell myeloma	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Bladder cancer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Bladder cancer recurrent	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bladder cancer stage 0, with cancer in situ	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Metastatic renal cell carcinoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Renal cancer	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Transitional cell carcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Endometrial adenocarcinoma	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Ovarian cancer recurrent	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Uterine cancer	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Penile squamous cell carcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Prostate cancer	5	(0.1)	5	0.07	1	(0.0)	1	0.01	6	(0.1)	6	0.04
Prostate cancer metastatic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Prostate cancer stage I	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Prostate cancer stage II	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Lung adenocarcinoma stage II	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Lung adenocarcinoma stage IV	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Non-small cell lung cancer	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Non-small cell lung cancer stage I	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Small cell lung cancer	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Squamous cell carcinoma of lung	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Tonsil cancer	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Basal cell carcinoma	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Bowen's disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Malignant melanoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Malignant melanoma in situ	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Squamous cell carcinoma of skin	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Leiomyoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lipoma	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Nervous system disorders	85	(2.2)	90	1.19	103	(2.7)	123	1.63	188	(2.5)	213	1.41
Brain stem stroke	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Carotid artery disease	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Carotid artery stenosis	5	(0.1)	5	0.07	6	(0.2)	7	0.09	11	(0.1)	12	0.08
Cerebellar infarction	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cerebral haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cerebral infarction	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Cerebral small vessel ischaemic disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cerebrovascular accident	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.07	8	(0.1)	8	0.05
Embollic cerebral infarction	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Embollic stroke	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Haemorrhagic stroke	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Haemorrhagic transformation stroke	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Ischaemic cerebral infarction	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ischaemic stroke	17	(0.4)	17	0.22	17	(0.4)	18	0.24	34	(0.4)	35	0.23
Lacunar infarction	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Reversible ischaemic neurological deficit	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Subarachnoid haemorrhage	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Thalamic infarction	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Transient ischaemic attack	9	(0.2)	9	0.12	17	(0.4)	18	0.24	26	(0.3)	27	0.18
IIIrd nerve paralysis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Multiple sclerosis relapse	0				1	(0.0)	2	0.03	1	(0.0)	2	0.01
Encephalopathy	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Hepatic encephalopathy	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Hypertensive encephalopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Metabolic encephalopathy	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	6	(0.1)	6	0.04
Toxic encephalopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Headache	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Migraine	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hydrocephalus	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Normal pressure hydrocephalus	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Dementia	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Senile dementia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vascular dementia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Hemiparesis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Parkinson's disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Tremor	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Dizziness	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Dysarthria	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypoaesthesia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypoglycaemic unconsciousness	3	(0.1)	3	0.04	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.03
Lethargy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Loss of consciousness	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Paraesthesia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Presyncope	0				6	(0.2)	6	0.08	6	(0.1)	6	0.04
Syncope	11	(0.3)	12	0.16	12	(0.3)	12	0.16	23	(0.3)	24	0.16
Motor neurone disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Myasthenia gravis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Diabetic mononeuropathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Intensive care unit acquired weakness	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Peripheral sensory neuropathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Ulnar nerve palsy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Generalised tonic-clonic seizure	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypoglycaemic seizure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Migraine-triggered seizure	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Seizure	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Cervical myelopathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Epidural lipomatosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lumbar radiculopathy	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Nerve root compression	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Radicular pain	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Radiculopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Sciatica	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Spinal cord compression	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Spondylitic myelopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Product issues	2	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	4	0.03
Device dislocation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Device malfunction	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lead dislodgement	1	(0.0)	2	0.03	0				1	(0.0)	2	0.01
Psychiatric disorders	13	(0.3)	13	0.17	17	(0.4)	19	0.25	30	(0.4)	32	0.21
Agitation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Anxiety	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Confusional state	0				3 (0.1)		3 0.04		3 (0.0)		3 0.02	
Delirium	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Depression	1 (0.0)		1 0.01		3 (0.1)		3 0.04		4 (0.1)		4 0.03	
Depression suicidal	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Major depression	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Hallucination, visual	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Bipolar disorder	0				3 (0.1)		3 0.04		3 (0.0)		3 0.02	
Affective disorder	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Paranoia	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Mental status changes	4 (0.1)		4 0.05		3 (0.1)		3 0.04		7 (0.1)		7 0.05	
Personality change due to a general medical condition	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Schizoaffective disorder bipolar type	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Schizophrenia	2 (0.1)		2 0.03		0				2 (0.0)		2 0.01	
Suicidal ideation	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Suicide attempt	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Renal and urinary disorders	57 (1.5)		66 0.87		80 (2.1)		94 1.24		137 (1.8)		160 1.06	
Bladder neck obstruction	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Bladder outlet obstruction	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Cystitis noninfective	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Nephrosclerosis	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Nephrotic syndrome	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Acute kidney injury	31 (0.8)		35 0.46		47 (1.2)		53 0.70		78 (1.0)		88 0.58	
Acute prerenal failure	1 (0.0)		1 0.01		2 (0.1)		2 0.03		3 (0.0)		3 0.02	
Anuria	0				2 (0.1)		2 0.03		2 (0.0)		2 0.01	
Chronic kidney disease	6 (0.2)		6 0.08		13 (0.3)		13 0.17		19 (0.2)		19 0.13	
End stage renal disease	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Hydronephrosis	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Renal artery stenosis	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Renal failure	3 (0.1)		3 0.04		5 (0.1)		5 0.07		8 (0.1)		8 0.05	
Renal impairment	2 (0.1)		2 0.03		1 (0.0)		1 0.01		3 (0.0)		3 0.02	

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Renal tubular necrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Haematuria	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Stress urinary incontinence	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Urinary retention	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Calculus bladder	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Nephrolithiasis	6	(0.2)	6	0.08	9	(0.2)	9	0.12	15	(0.2)	15	0.10
Ureterolithiasis	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Reproductive system and breast disorders	12	(0.3)	12	0.16	6	(0.2)	6	0.08	18	(0.2)	18	0.12
Cervical cyst	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cervical dysplasia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cervix haemorrhage uterine	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Prostatitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Ovarian cyst	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Benign prostatic hyperplasia	4	(0.1)	4	0.05	3	(0.1)	3	0.04	7	(0.1)	7	0.05
Prostatomegaly	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Endometrial hyperplasia	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Rectocele	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Uterine mass	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Uterine prolapse	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	54	(1.4)	60	0.79	73	(1.9)	93	1.23	127	(1.7)	153	1.01
Asthma	5	(0.1)	5	0.07	4	(0.1)	4	0.05	9	(0.1)	9	0.06
Chronic obstructive pulmonary disease	18	(0.5)	21	0.28	25	(0.7)	30	0.40	43	(0.6)	51	0.34
Acute respiratory distress syndrome	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Atelectasis	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Interstitial lung disease	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Pneumonia aspiration	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pulmonary oedema	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Pulmonary sarcoidosis	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Haemothorax	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Pleural effusion	1 (0.0)		1	0.01	3 (0.1)		3	0.04	4 (0.1)		4	0.03
Pneumothorax	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Pulmonary embolism	4 (0.1)		4	0.05	6 (0.2)		6	0.08	10 (0.1)		10	0.07
Pulmonary hypertension	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.1)		2	0.03	3 (0.0)		3	0.02
Acute respiratory failure	2 (0.1)		2	0.03	9 (0.2)		12	0.16	11 (0.1)		14	0.09
Cough	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Dyspnoea	7 (0.2)		7	0.09	9 (0.2)		10	0.13	16 (0.2)		17	0.11
Dyspnoea exertional	3 (0.1)		3	0.04	1 (0.0)		1	0.01	4 (0.1)		4	0.03
Dyspnoea paroxysmal nocturnal	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Hypoxia	1 (0.0)		1	0.01	6 (0.2)		6	0.08	7 (0.1)		7	0.05
Pulmonary mass	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.0)		2	0.01
Respiratory failure	4 (0.1)		4	0.05	4 (0.1)		5	0.07	8 (0.1)		9	0.06
Respiratory tract inflammation	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Sleep apnoea syndrome	0				2 (0.1)		2	0.03	2 (0.0)		2	0.01
Epistaxis	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Nasal septum deviation	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Pharyngeal oedema	2 (0.1)		2	0.03	0				2 (0.0)		2	0.01
Skin and subcutaneous tissue disorders	15 (0.4)		16	0.21	11 (0.3)		11	0.15	26 (0.3)		27	0.18
Angioedema	1 (0.0)		2	0.03	5 (0.1)		5	0.07	6 (0.1)		7	0.05
Urticaria	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Dermal cyst	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Decubitus ulcer	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Pemphigoid	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Rash	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Stasis dermatitis	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Diabetic foot	4 (0.1)		4	0.05	3 (0.1)		3	0.04	7 (0.1)		7	0.05
Skin ulcer	4 (0.1)		4	0.05	1 (0.0)		1	0.01	5 (0.1)		5	0.03
Hidradenitis	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Hypersensitivity vasculitis	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Surgical and medical procedures	17	(0.4)	18	0.24	20	(0.5)	21	0.28	37	(0.5)	39	0.26
Amputation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Knee arthroplasty	1	(0.0)	2	0.03	3	(0.1)	4	0.05	4	(0.1)	6	0.04
Cardiac ablation	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Cardiac pacemaker replacement	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Implantable defibrillator insertion	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Thyroidectomy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cataract operation	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Intra-ocular injection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Abdominal hernia repair	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Abdominal panniculectomy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Colectomy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastrectomy	3	(0.1)	3	0.04	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.03
Gastric bypass	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Jejunostomy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Umbilical hernia repair	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Intervertebral disc operation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Spinal decompression	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Spinal fusion surgery	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Spinal laminectomy	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Angioplasty	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Aortic stent insertion	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Coronary artery bypass	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vascular disorders	55	(1.4)	55	0.73	58	(1.5)	71	0.94	113	(1.5)	126	0.83
Aortic aneurysm	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Peripheral artery aneurysm	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Arteriosclerosis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Dry gangrene	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Extremity necrosis	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Intermittent claudication	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Moderate Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Peripheral arterial occlusive disease	8	(0.2)	8	0.11	4	(0.1)	4	0.05	12	(0.2)	12	0.08
Peripheral artery occlusion	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Peripheral artery stenosis	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	6	(0.1)	6	0.04
Peripheral ischaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Peripheral venous disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vascular insufficiency	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Blood pressure inadequately controlled	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hypotension	5	(0.1)	5	0.07	8	(0.2)	9	0.12	13	(0.2)	14	0.09
Hypovolaemic shock	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Orthostatic hypotension	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Shock haemorrhagic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Deep vein thrombosis	6	(0.2)	6	0.08	4	(0.1)	4	0.05	10	(0.1)	10	0.07
Peripheral artery thrombosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Thrombosis	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	4	0.05	3	(0.0)	5	0.03
Lymphocele	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Angiopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Peripheral vascular disorder	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.2)	10	0.13	12	(0.2)	15	0.10
Accelerated hypertension	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.05	5	(0.1)	5	0.03
Essential hypertension	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hypertension	7	(0.2)	7	0.09	7	(0.2)	8	0.11	14	(0.2)	15	0.10
Hypertensive crisis	5	(0.1)	5	0.07	3	(0.1)	3	0.04	8	(0.1)	8	0.05
Hypertensive emergency	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Malignant hypertension	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Phlebitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

Anhang 4-H.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad „schwer“**Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set**

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Number of subjects	3818				3819				7637			
PY0	7568				7558				15125			
Number of events	944	(24.7)	1859	24.57	961	(25.2)	1958	25.91	1905	(24.9)	3817	25.24
Blood and lymphatic system disorders	14	(0.4)	14	0.19	32	(0.8)	40	0.53	46	(0.6)	54	0.36
Anaemia	7	(0.2)	7	0.09	16	(0.4)	21	0.28	23	(0.3)	28	0.19
Haemorrhagic anaemia	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.2)	7	0.09	12	(0.2)	12	0.08
Iron deficiency anaemia	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Normochromic normocytic anaemia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Pancytopenia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Coagulopathy	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Haemolytic anaemia	0				1	(0.0)	2	0.03	1	(0.0)	2	0.01
Leukocytosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Neutropenia	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Cardiac disorders	376	(9.8)	521	6.88	378	(9.9)	537	7.11	754	(9.9)	1058	6.99
Arrhythmia	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Atrial fibrillation	23	(0.6)	26	0.34	25	(0.7)	28	0.37	48	(0.6)	54	0.36
Atrial flutter	5	(0.1)	5	0.07	3	(0.1)	3	0.04	8	(0.1)	8	0.05
Atrial tachycardia	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Atrioventricular block	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Atrioventricular block complete	4	(0.1)	4	0.05	2	(0.1)	2	0.03	6	(0.1)	6	0.04
Atrioventricular block first degree	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Atrioventricular block second degree	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Atrioventricular dissociation	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Bradycardia	4	(0.1)	5	0.07	4	(0.1)	4	0.05	8	(0.1)	9	0.06

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Bundle branch block left	1	(0.0)	1	0.01	0	(0.0)			1	(0.0)	1	0.01
Bundle branch block right	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiac arrest	26	(0.7)	26	0.34	20	(0.5)	21	0.28	46	(0.6)	47	0.31
Cardio-respiratory arrest	12	(0.3)	12	0.16	9	(0.2)	9	0.12	21	(0.3)	21	0.14
Nodal arrhythmia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Sinus bradycardia	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Sinus node dysfunction	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Supraventricular tachycardia	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Tachyarrhythmia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Tachycardia	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Ventricular arrhythmia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Ventricular fibrillation	6	(0.2)	7	0.09	1	(0.0)	1	0.01	7	(0.1)	8	0.05
Ventricular tachycardia	4	(0.1)	5	0.07	4	(0.1)	4	0.05	8	(0.1)	9	0.06
Cardiac disorder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiac ventricular thrombosis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cardiovascular disorder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypertensive heart disease	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Aortic valve disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Aortic valve stenosis	7	(0.2)	8	0.11	2	(0.1)	2	0.03	9	(0.1)	10	0.07
Heart valve incompetence	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Mitral valve incompetence	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Acute coronary syndrome	9	(0.2)	10	0.13	6	(0.2)	6	0.08	15	(0.2)	16	0.11
Acute myocardial infarction	74	(1.9)	80	1.06	81	(2.1)	88	1.16	155	(2.0)	168	1.11
Angina pectoris	16	(0.4)	17	0.22	19	(0.5)	21	0.28	35	(0.5)	38	0.25
Angina unstable	44	(1.2)	47	0.62	38	(1.0)	49	0.65	82	(1.1)	96	0.63
Arteriosclerosis coronary artery	3	(0.1)	3	0.04	7	(0.2)	7	0.09	10	(0.1)	10	0.07
Coronary artery disease	41	(1.1)	41	0.54	42	(1.1)	42	0.56	83	(1.1)	83	0.55
Coronary artery insufficiency	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Coronary artery occlusion	10	(0.3)	10	0.13	2	(0.1)	2	0.03	12	(0.2)	12	0.08
Coronary artery stenosis	8	(0.2)	8	0.11	4	(0.1)	4	0.05	12	(0.2)	12	0.08
Myocardial infarction	42	(1.1)	43	0.57	48	(1.3)	50	0.66	90	(1.2)	93	0.61
Myocardial ischaemia	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Silent myocardial infarction	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Acute left ventricular failure	4	(0.1)	4	0.05	5	(0.1)	5	0.07	9	(0.1)	9	0.06
Cardiac failure	14	(0.4)	15	0.20	18	(0.5)	19	0.25	32	(0.4)	34	0.22
Cardiac failure acute	5	(0.1)	5	0.07	5	(0.1)	5	0.07	10	(0.1)	10	0.07
Cardiac failure chronic	5	(0.1)	9	0.12	7	(0.2)	8	0.11	12	(0.2)	17	0.11
Cardiac failure congestive	73	(1.9)	89	1.18	78	(2.0)	104	1.38	151	(2.0)	193	1.28
Cardiogenic shock	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cardiopulmonary failure	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Cor pulmonale	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Left ventricular failure	4	(0.1)	5	0.07	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	6	0.04
Right ventricular failure	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cardiomegaly	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cardiomyopathy	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Chordae tendinae rupture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Congestive cardiomyopathy	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Diastolic dysfunction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hypertensive cardiomyopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ischaemic cardiomyopathy	1	(0.0)	1	0.01	6	(0.2)	6	0.08	7	(0.1)	7	0.05
Left ventricular dysfunction	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Restrictive cardiomyopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Stress cardiomyopathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Systolic dysfunction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Ventricular hypokinesia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pericardial effusion	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Pericarditis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Congenital, familial and genetic disorders	0				6	(0.2)	6	0.08	6	(0.1)	6	0.04
Factor V deficiency	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal arteriovenous malformation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Haemorrhagic arteriovenous malformation	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Osteogenesis imperfecta	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Phimosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ear and labyrinth disorders	5	(0.1)	5	0.07	1	(0.0)	1	0.01	6	(0.1)	6	0.04
Sudden hearing loss	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Inner ear disorder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vertigo	4	(0.1)	4	0.05	0				4	(0.1)	4	0.03
Endocrine disorders	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Goitre	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypothyroidism	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Toxic goitre	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Eye disorders	4	(0.1)	5	0.07	6	(0.2)	8	0.11	10	(0.1)	13	0.09
Cataract	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	2	0.03	2	(0.0)	3	0.02
Macular fibrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Retinal detachment	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Diabetic retinopathy	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Retinal artery occlusion	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Retinopathy proliferative	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Vitreous haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Blindness	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Visual impairment	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal disorders	73	(1.9)	83	1.10	81	(2.1)	95	1.26	154	(2.0)	178	1.18
Abdominal hernia obstructive	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Abdominal wall haematoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Inguinal hernia	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Umbilical hernia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Large intestine polyp	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Pancreatic mass	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pancreatitis	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Pancreatitis acute	6	(0.2)	7	0.09	6	(0.2)	8	0.11	12	(0.2)	15	0.10

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Pancreatitis chronic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Barrett's oesophagus	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal haemorrhage	6	(0.2)	6	0.08	9	(0.2)	10	0.13	15	(0.2)	16	0.11
Haematochezia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Large intestinal haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lower gastrointestinal haemorrhage	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Oesophageal varices haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Rectal haemorrhage	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Upper gastrointestinal haemorrhage	0				7	(0.2)	7	0.09	7	(0.1)	7	0.05
Chronic gastritis	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Colitis	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Colitis ischaemic	3	(0.1)	6	0.08	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	7	0.05
Crohn's disease	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Enteritis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastritis	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Gastroduodenitis haemorrhagic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Neutropenic colitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Oesophagitis	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Constipation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Diabetic gastroparesis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Diarrhoea	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Gastrooesophageal reflux disease	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Impaired gastric emptying	1	(0.0)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	5	(0.1)	6	0.04
Irritable bowel syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Abdominal pain	4	(0.1)	4	0.05	4	(0.1)	4	0.05	8	(0.1)	8	0.05
Abdominal pain upper	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Acute abdomen	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Epigastric discomfort	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pneumatosis intestinalis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Vomiting	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Duodenal stenosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ileus	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Intestinal obstruction	4	(0.1)	4	0.05	2	(0.1)	2	0.03	6	(0.1)	6	0.04
Small intestinal obstruction	8	(0.2)	9	0.12	3	(0.1)	3	0.04	11	(0.1)	12	0.08
Diverticular perforation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Erosive duodenitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastric perforation	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Gastric ulcer	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Gastric ulcer haemorrhage	1	(0.0)	2	0.03	0				1	(0.0)	2	0.01
Gastric ulcer perforation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastritis erosive	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal ulcer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
haemorrhage												
Intestinal perforation	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Large intestinal ulcer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
haemorrhage												
Oesophageal rupture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Oesophageal ulcer haemorrhage	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Peptic ulcer	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Peptic ulcer perforation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Rectal ulcer haemorrhage	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Duodenal vascular ectasia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastric antral vascular	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
ectasia												
Haemorrhoids	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Intestinal ischaemia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Varices oesophageal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
General disorders and	65	(1.7)	65	0.86	70	(1.8)	75	0.99	135	(1.8)	140	0.93
administration site conditions												
Catheter site haematoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Cardiac complication associated with device	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Complication associated with device	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Medical device site haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vascular stent restenosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Vascular stent stenosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Vascular stent thrombosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cardiac death	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Death	27	(0.7)	27	0.36	21	(0.5)	21	0.28	48	(0.6)	48	0.32
Sudden cardiac death	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Sudden death	1	(0.0)	1	0.01	8	(0.2)	8	0.11	9	(0.1)	9	0.06
Asthenia	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Chest discomfort	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Chest pain	3	(0.1)	3	0.04	8	(0.2)	8	0.11	11	(0.1)	11	0.07
Fatigue	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Generalised oedema	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Multiple organ dysfunction syndrome	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Non-cardiac chest pain	18	(0.5)	18	0.24	15	(0.4)	19	0.25	33	(0.4)	37	0.24
Oedema	0				2	(0.1)	3	0.04	2	(0.0)	3	0.02
Pain	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Peripheral swelling	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Systemic inflammatory response syndrome	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Impaired healing	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hepatobiliary disorders	28	(0.7)	29	0.38	18	(0.5)	20	0.26	46	(0.6)	49	0.32
Bile duct stone	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Cholangitis	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Sphincter of Oddi dysfunction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Biliary dyskinesia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Cholecystitis	6	(0.2)	6	0.08	4	(0.1)	4	0.05	10	(0.1)	10	0.07
Cholecystitis acute	5	(0.1)	5	0.07	0				5	(0.1)	5	0.03
Cholecystitis chronic	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Cholelithiasis	7	(0.2)	7	0.09	3	(0.1)	3	0.04	10	(0.1)	10	0.07
Acute hepatic failure	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Alcoholic liver disease	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Chronic hepatic failure	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hepatic cirrhosis	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Hepatic failure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hepatorenal failure	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hepatorenal syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ischaemic hepatitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Liver disorder	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Steatohepatitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Immune system disorders	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Anaphylactic reaction	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Anaphylactic shock	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Drug hypersensitivity	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Renal transplant failure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Infections and infestations	204	(5.3)	276	3.65	209	(5.5)	266	3.52	413	(5.4)	542	3.58
Arteriosclerotic gangrene	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Arthritis bacterial	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Beta haemolytic streptococcal infection	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cellulitis	26	(0.7)	32	0.42	31	(0.8)	34	0.45	57	(0.7)	66	0.44
Cellulitis staphylococcal	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cellulitis streptococcal	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Clostridium difficile colitis	4	(0.1)	4	0.05	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.03
Clostridium difficile infection	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Diabetic gangrene	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Erysipelas	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Escherichia sepsis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Escherichia urinary tract infection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gangrene	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.2)	9	0.12	11	(0.1)	13	0.09
Klebsiella sepsis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lyme disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Peritonitis bacterial	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia bacterial	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Pneumonia klebsiella	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia pseudomonal	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Pneumonia staphylococcal	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia streptococcal	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Post procedural cellulitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pseudomonal bacteraemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Sepsis pasteurella	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Septic arthritis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
staphylococcal												
Staphylococcal abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Staphylococcal bacteraemia	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Staphylococcal infection	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	5	0.03
Staphylococcal sepsis	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Streptococcal bacteraemia	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Streptococcal sepsis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Urinary tract infection bacterial	0				2	(0.1)	3	0.04	2	(0.0)	3	0.02
Disseminated cryptococcosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Mucormycosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Oesophageal candidiasis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Abdominal sepsis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Abdominal wall abscess	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Abscess limb	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Abscess rupture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Appendicitis	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.07	8	(0.1)	8	0.05
Bronchitis	7	(0.2)	7	0.09	7	(0.2)	7	0.09	14	(0.2)	14	0.09
Catheter site infection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Chest wall abscess	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cholecystitis infective	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Colonic abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cystitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Device related infection	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Diabetic foot infection	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.1)	7	0.05
Diverticulitis	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.2)	7	0.09	12	(0.2)	12	0.08
Eczema infected	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Empyema	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Endocarditis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Extradural abscess	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Gastroenteritis	6	(0.2)	6	0.08	7	(0.2)	7	0.09	13	(0.2)	13	0.09
Groin abscess	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Incision site infection	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Infected bite	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Infected dermal cyst	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Infected seroma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Infected skin ulcer	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Infectious colitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Intervertebral discitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Joint abscess	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Liver abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Localised infection	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lower respiratory tract infection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Meningitis aseptic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Necrotising fasciitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Orchitis	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Osteomyelitis	14	(0.4)	16	0.21	12	(0.3)	12	0.16	26	(0.3)	28	0.19
Osteomyelitis acute	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Osteomyelitis chronic	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Otitis externa	0				1	(0.0)	2	0.03	1	(0.0)	2	0.01
Otitis media chronic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Paraspinal abscess	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Paronychia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Perineal abscess	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Perirectal abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Peritoneal abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Peritonitis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Pharyngitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pilonidal cyst	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia	47	(1.2)	53	0.70	42	(1.1)	43	0.57	89	(1.2)	96	0.63
Post procedural infection	3	(0.1)	3	0.04	2	(0.1)	2	0.03	5	(0.1)	5	0.03
Post procedural sepsis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Postoperative abscess	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Postoperative wound infection	4	(0.1)	4	0.05	0				4	(0.1)	4	0.03
Pulmonary sepsis	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Pyelonephritis	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.07	6	(0.1)	6	0.04
Pyelonephritis acute	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Respiratory tract infection	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Sepsis	25	(0.7)	26	0.34	21	(0.5)	21	0.28	46	(0.6)	47	0.31
Sepsis syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Septic embolus	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Septic shock	11	(0.3)	11	0.15	11	(0.3)	12	0.16	22	(0.3)	23	0.15
Sialoadenitis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Sinusitis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Subcutaneous abscess	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Subdiaphragmatic abscess	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Tooth abscess	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Tracheobronchitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Upper respiratory tract infection	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Urinary tract infection	18	(0.5)	19	0.25	8	(0.2)	8	0.11	26	(0.3)	27	0.18

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Urosepsis	9	(0.2)	9	0.12	8	(0.2)	8	0.11	17	(0.2)	17	0.11
Viraemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Wound infection	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Pneumonia mycoplasmal	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bronchitis viral	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Dengue fever	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastroenteritis viral	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
H1N1 influenza	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Herpes zoster	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Influenza	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Pneumonia viral	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Respiratory syncytial virus bronchitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Viral infection	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Injury, poisoning and procedural complications	81	(2.1)	95	1.26	66	(1.7)	87	1.15	147	(1.9)	182	1.20
Ankle fracture	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Clavicle fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Facial bones fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Femoral neck fracture	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Femur fracture	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Foot fracture	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Hip fracture	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Humerus fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ilium fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Joint dislocation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lower limb fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Meniscus injury	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Pelvic fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Rib fracture	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Spinal compression fracture	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Spinal fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Thoracic vertebral fracture	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Tibia fracture	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Alcohol poisoning	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Toxicity to various agents	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Accident at work	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Animal bite	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Craniocerebral injury	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Eye injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Fall	34	(0.9)	35	0.46	23	(0.6)	26	0.34	57	(0.7)	61	0.40
Gastrointestinal injury	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Laceration	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Limb injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Multiple injuries	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Muscle strain	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pneumothorax traumatic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Pulmonary contusion	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Road traffic accident	14	(0.4)	14	0.19	11	(0.3)	11	0.15	25	(0.3)	25	0.17
Subdural haematoma	5	(0.1)	5	0.07	2	(0.1)	2	0.03	7	(0.1)	7	0.05
Subdural haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Traumatic haematoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Wound	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Burns third degree	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Thermal burn	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Accidental overdose	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Drug administration error	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Extra dose administered	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Wrong drug administered	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Anaesthetic complication	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Anaesthetic complication pulmonary	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Anastomotic ulcer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Cardiac valve replacement complication	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Coronary artery restenosis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Coronary vascular graft occlusion	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal anastomotic leak	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal stoma complication	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Incarcerated incisional hernia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Incision site haemorrhage	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Incisional hernia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Post procedural complication	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Post procedural haematoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Post procedural haemorrhage	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Postoperative fever	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Procedural intestinal perforation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Seroma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Stoma site reaction	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Transfusion-related acute lung injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vascular procedure complication	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vascular pseudoaneurysm	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Overdose	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Investigations	6	(0.2)	6	0.08	8	(0.2)	8	0.11	14	(0.2)	14	0.09
Blood pressure increased	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cardiac monitoring	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Electrocardiogram ST segment elevation	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Blood creatine phosphokinase increased	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Troponin increased	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
International normalised ratio increased	0				2 (0.1)		2 0.03		2 (0.0)		2 0.01	
Blood glucose increased	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Weight decreased	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Blood creatinine increased	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Blood magnesium decreased	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Blood potassium decreased	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Blood potassium increased	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Metabolism and nutrition disorders	93 (2.4)		106 1.40		77 (2.0)		106 1.40		170 (2.2)		212 1.40	
Lactic acidosis	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Metabolic acidosis	3 (0.1)		3 0.04		1 (0.0)		1 0.01		4 (0.1)		4 0.03	
Decreased appetite	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Obesity	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Hypomagnesaemia	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Diabetic ketoacidosis	4 (0.1)		4 0.05		10 (0.3)		10 0.13		14 (0.2)		14 0.09	
Diabetic metabolic decompensation	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Dehydration	12 (0.3)		12 0.16		4 (0.1)		4 0.05		16 (0.2)		16 0.11	
Electrolyte imbalance	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Fluid overload	4 (0.1)		4 0.05		2 (0.1)		3 0.04		6 (0.1)		7 0.05	
Hyperkalaemia	7 (0.2)		7 0.09		12 (0.3)		14 0.19		19 (0.2)		21 0.14	
Hypernatraemia	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Hypokalaemia	3 (0.1)		3 0.04		1 (0.0)		1 0.01		4 (0.1)		4 0.03	
Hyponatraemia	3 (0.1)		3 0.04		3 (0.1)		3 0.04		6 (0.1)		6 0.04	
Hypovolaemia	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Pseudohyponatraemia	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Diabetes mellitus	1 (0.0)		1 0.01		2 (0.1)		2 0.03		3 (0.0)		3 0.02	
Diabetes mellitus inadequate control	3 (0.1)		3 0.04		2 (0.1)		2 0.03		5 (0.1)		5 0.03	

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Hyperglycaemia	8	(0.2)	8	0.11	8	(0.2)	8	0.11	16	(0.2)	16	0.11
Hypoglycaemia	43	(1.1)	50	0.66	35	(0.9)	47	0.62	78	(1.0)	97	0.64
Type 2 diabetes mellitus	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Hyperammonaemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gout	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Musculoskeletal and connective tissue disorders	54	(1.4)	59	0.78	56	(1.5)	60	0.79	110	(1.4)	119	0.79
Exostosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Osteoporosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Polymyalgia rheumatica	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Arthralgia	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03
Arthritis	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Arthropathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Gouty arthritis	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Joint effusion	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Osteoarthritis	15	(0.4)	15	0.20	13	(0.3)	14	0.19	28	(0.4)	29	0.19
Rotator cuff syndrome	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	2	0.03	2	(0.0)	3	0.02
Spinal osteoarthritis	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Muscle spasms	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Muscular weakness	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Myopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Rhabdomyolysis	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	6	(0.1)	6	0.04
Ankle deformity	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cervical spinal stenosis	4	(0.1)	4	0.05	2	(0.1)	2	0.03	6	(0.1)	6	0.04
Foot deformity	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Intervertebral disc degeneration	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Intervertebral disc protrusion	3	(0.1)	3	0.04	1	(0.0)	1	0.01	4	(0.1)	4	0.03
Lumbar spinal stenosis	7	(0.2)	8	0.11	3	(0.1)	3	0.04	10	(0.1)	11	0.07
Spinal column stenosis	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.1)	3	0.04	5	(0.1)	5	0.03

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PYO, PYO: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Spondylolisthesis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Back disorder	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Back pain	6	(0.2)	6	0.08	5	(0.1)	5	0.07	11	(0.1)	11	0.07
Flank pain	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Musculoskeletal chest pain	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Soft tissue necrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Bursitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Synovial cyst	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Tendonitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	63	(1.7)	69	0.91	59	(1.5)	67	0.89	122	(1.6)	136	0.90
Breast cancer	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Breast cancer metastatic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Breast cancer stage I	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Breast cancer stage II	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Breast cancer stage IV	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Invasive ductal breast carcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Adrenal adenoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Parathyroid tumour benign	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Adrenal neoplasm	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Neuroendocrine carcinoma metastatic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Papillary thyroid cancer	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Phaeochromocytoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Colon adenoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Papillary cystadenoma lymphomatosum	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Adenocarcinoma gastric	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Adenocarcinoma of colon	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Adenocarcinoma pancreas	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Colon cancer	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Colon cancer metastatic	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Colorectal cancer metastatic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastrointestinal cancer metastatic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Malignant peritoneal neoplasm	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Oesophageal adenocarcinoma	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Oesophageal carcinoma	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Pancreatic carcinoma	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Pancreatic carcinoma metastatic	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Pancreatic carcinoma stage IV	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Rectal adenocarcinoma	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Rectal cancer metastatic	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Squamous cell carcinoma of the tongue	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Bile duct adenocarcinoma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gallbladder cancer metastatic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hepatic cancer	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Hepatic cancer metastatic	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Hepatocellular carcinoma	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	6	(0.1)	6	0.04
Acute leukaemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Acute lymphocytic leukaemia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Acute myeloid leukaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Leukaemia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lymphoma	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
B-cell lymphoma	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Mesothelioma malignant	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Metastases to bone	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metastases to central nervous system	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metastases to liver	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Metastases to lung	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metastases to lymph nodes	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Cardiac valve fibroelastoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Adenocarcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metastatic neoplasm	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Meningioma benign	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Brain neoplasm	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Plasma cell myeloma	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Bladder cancer	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Bladder transitional cell carcinoma	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Bladder transitional cell carcinoma recurrent	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Bladder transitional cell carcinoma stage I	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Metastatic renal cell carcinoma	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Renal cancer	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Renal cancer metastatic	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Renal cell carcinoma	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.03
Ureteric cancer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Benign ovarian tumour	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Endometrial adenocarcinoma	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Mucinous endometrial carcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Ovarian cancer stage IV	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Prostate cancer	6	(0.2)	6	0.08	3	(0.1)	3	0.04	9	(0.1)	9	0.06
Prostate cancer stage I	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Testicular seminoma (pure) stage I	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Testis cancer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lung adenocarcinoma	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lung adenocarcinoma metastatic	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Lung adenocarcinoma stage II	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lung cancer metastatic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Lung neoplasm malignant	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Non-small cell lung cancer	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Non-small cell lung cancer metastatic	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Small cell lung cancer	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Small cell lung cancer extensive stage	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Small cell lung cancer metastatic	3 (0.1)		3 0.04		0				3 (0.0)		3 0.02	
Squamous cell carcinoma of lung	2 (0.1)		2 0.03		0				2 (0.0)		2 0.01	
Bone cancer	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Soft tissue sarcoma	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Nervous system disorders	150 (3.9)		177 2.34		162 (4.2)		190 2.51		312 (4.1)		367 2.43	
Brain stem haemorrhage	0				2 (0.1)		2 0.03		2 (0.0)		2 0.01	
Brain stem infarction	2 (0.1)		2 0.03		4 (0.1)		4 0.05		6 (0.1)		6 0.04	
Carotid artery disease	0				1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01	
Carotid artery occlusion	0				2 (0.1)		2 0.03		2 (0.0)		2 0.01	
Carotid artery stenosis	10 (0.3)		10 0.13		7 (0.2)		7 0.09		17 (0.2)		17 0.11	
Cerebellar infarction	1 (0.0)		1 0.01		1 (0.0)		1 0.01		2 (0.0)		2 0.01	
Cerebral arteriosclerosis	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Cerebral haemorrhage	3 (0.1)		3 0.04		2 (0.1)		2 0.03		5 (0.1)		5 0.03	
Cerebral infarction	3 (0.1)		3 0.04		3 (0.1)		3 0.04		6 (0.1)		6 0.04	
Cerebrovascular accident	8 (0.2)		8 0.11		15 (0.4)		16 0.21		23 (0.3)		24 0.16	
Embolic stroke	3 (0.1)		3 0.04		1 (0.0)		1 0.01		4 (0.1)		4 0.03	
Haemorrhage intracranial	1 (0.0)		1 0.01		3 (0.1)		3 0.04		4 (0.1)		4 0.03	
Haemorrhagic cerebral infarction	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Haemorrhagic stroke	1 (0.0)		1 0.01		3 (0.1)		3 0.04		4 (0.1)		4 0.03	
Intracranial aneurysm	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Ischaemic cerebral infarction	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	
Ischaemic stroke	25 (0.7)		26 0.34		27 (0.7)		30 0.40		52 (0.7)		56 0.37	
Lacunar infarction	1 (0.0)		1 0.01		0				1 (0.0)		1 0.01	

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Lacunar stroke	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Subarachnoid haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Thalamic infarction	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Thalamus haemorrhage	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Thrombotic stroke	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Transient ischaemic attack	15	(0.4)	15	0.20	21	(0.5)	21	0.28	36	(0.5)	36	0.24
Vertebrobasilar insufficiency	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cranial nerve paralysis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Facial paralysis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Vith nerve paralysis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Encephalopathy	6	(0.2)	6	0.08	1	(0.0)	1	0.01	7	(0.1)	7	0.05
Hepatic encephalopathy	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Metabolic encephalopathy	5	(0.1)	5	0.07	6	(0.2)	6	0.08	11	(0.1)	11	0.07
Toxic encephalopathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Headache	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Migraine	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Vascular headache	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hydrocephalus	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Intracranial pressure increased	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Normal pressure hydrocephalus	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Dementia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Dementia Alzheimer's type	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Memory impairment	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Transient global amnesia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vascular dementia	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Essential tremor	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hemiparesis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Parkinson's disease	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Altered state of consciousness	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Aphasia	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Ataxia	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Dizziness	4	(0.1)	4	0.05	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.03
Dysarthria	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hypoglycaemic coma	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	2	0.03	2	(0.0)	3	0.02
Hypoglycaemic unconsciousness	23	(0.6)	24	0.32	26	(0.7)	29	0.38	49	(0.6)	53	0.35
Loss of consciousness	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Post-injection delirium sedation syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Presyncope	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Syncope	14	(0.4)	15	0.20	12	(0.3)	14	0.19	26	(0.3)	29	0.19
Visual field defect	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Diabetic neuropathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Guillain-Barre syndrome	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Mononeuropathy multiplex	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Neuropathy peripheral	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Generalised tonic-clonic seizure	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hyperglycaemic seizure	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hypoglycaemic seizure	2	(0.1)	4	0.05	0				2	(0.0)	4	0.03
Seizure	4	(0.1)	5	0.07	2	(0.1)	2	0.03	6	(0.1)	7	0.05
Status epilepticus	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cervical myelopathy	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Lumbar radiculopathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Radiculopathy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Sciatica	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Spinal cord compression	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Brain injury	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Product issues	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	5	0.07	7	(0.1)	8	0.05
Device dislocation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Device failure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Device fastener issue	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Device inappropriate shock delivery	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Device loosening	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Device malfunction	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		2	0.03	2 (0.0)		3	0.02
Psychiatric disorders	18 (0.5)		22	0.29	23 (0.6)		24	0.32	41 (0.5)		46	0.30
Acute stress disorder	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Post-traumatic stress disorder	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Confusional state	2 (0.1)		2	0.03	1 (0.0)		1	0.01	3 (0.0)		3	0.02
Delirium	2 (0.1)		2	0.03	3 (0.1)		3	0.04	5 (0.1)		5	0.03
Depression	3 (0.1)		3	0.04	1 (0.0)		1	0.01	4 (0.1)		4	0.03
Depression suicidal	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Major depression	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.0)		2	0.01
Post stroke depression	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Affective disorder	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Aggression	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Alcohol withdrawal syndrome	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.1)		2	0.03	3 (0.0)		3	0.02
Mental status changes	3 (0.1)		3	0.04	4 (0.1)		4	0.05	7 (0.1)		7	0.05
Psychotic disorder	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Schizoaffective disorder	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Schizoaffective disorder bipolar type	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Completed suicide	0				2 (0.1)		2	0.03	2 (0.0)		2	0.01
Intentional self-injury	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Suicidal ideation	5 (0.1)		6	0.08	2 (0.1)		2	0.03	7 (0.1)		8	0.05
Suicide attempt	0				2 (0.1)		2	0.03	2 (0.0)		2	0.01
Renal and urinary disorders	76 (2.0)		88	1.16	91 (2.4)		104	1.38	167 (2.2)		192	1.27
Diabetic nephropathy	1 (0.0)		1	0.01	3 (0.1)		3	0.04	4 (0.1)		4	0.03
Glomerulonephritis rapidly progressive	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Nephropathy	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Nephropathy toxic	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Nephrotic syndrome	0				2 (0.1)		2	0.03	2 (0.0)		2	0.01
Tubulointerstitial nephritis	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Acute kidney injury	31 (0.8)		36	0.48	46 (1.2)		52	0.69	77 (1.0)		88	0.58
Azotaemia	2 (0.1)		2	0.03	1 (0.0)		1	0.01	3 (0.0)		3	0.02
Chronic kidney disease	11 (0.3)		12	0.16	12 (0.3)		14	0.19	23 (0.3)		26	0.17
End stage renal disease	11 (0.3)		11	0.15	8 (0.2)		8	0.11	19 (0.2)		19	0.13
Hydronephrosis	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Renal failure	11 (0.3)		11	0.15	12 (0.3)		12	0.16	23 (0.3)		23	0.15
Renal impairment	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.1)		2	0.03	3 (0.0)		3	0.02
Renal mass	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Haematuria	1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.0)		2	0.01
Renal colic	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Urinary hesitation	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Urinary retention	5 (0.1)		5	0.07	1 (0.0)		1	0.01	6 (0.1)		6	0.04
Calculus urinary	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Nephrolithiasis	2 (0.1)		2	0.03	0				2 (0.0)		2	0.01
Stag horn calculus	2 (0.1)		2	0.03	0				2 (0.0)		2	0.01
Ureterolithiasis	1 (0.0)		1	0.01	2 (0.1)		2	0.03	3 (0.0)		3	0.02
Reproductive system and breast disorders	4 (0.1)		4	0.05	4 (0.1)		5	0.07	8 (0.1)		9	0.06
Balanoposthitis	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Benign prostatic hyperplasia	4 (0.1)		4	0.05	3 (0.1)		3	0.04	7 (0.1)		7	0.05
Vaginal haemorrhage	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	94 (2.5)		123	1.63	98 (2.6)		124	1.64	192 (2.5)		247	1.63
Asthma	1 (0.0)		2	0.03	3 (0.1)		3	0.04	4 (0.1)		5	0.03
Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome	1 (0.0)		1	0.01	0				1 (0.0)		1	0.01
Bronchial hyperreactivity	0				1 (0.0)		1	0.01	1 (0.0)		1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Chronic obstructive pulmonary disease	27	(0.7)	31	0.41	34	(0.9)	38	0.50	61	(0.8)	69	0.46
Acute pulmonary oedema	6	(0.2)	9	0.12	6	(0.2)	6	0.08	12	(0.2)	15	0.10
Acute respiratory distress syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Atelectasis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Idiopathic pulmonary fibrosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Interstitial lung disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pneumonia aspiration	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02
Pneumonitis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pulmonary congestion	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Pulmonary fibrosis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Pulmonary oedema	4	(0.1)	4	0.05	5	(0.1)	5	0.07	9	(0.1)	9	0.06
Pleural effusion	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Pleurisy	0				3	(0.1)	3	0.04	3	(0.0)	3	0.02
Pneumothorax	3	(0.1)	3	0.04	0				3	(0.0)	3	0.02
Pneumothorax spontaneous	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pulmonary embolism	10	(0.3)	10	0.13	4	(0.1)	4	0.05	14	(0.2)	14	0.09
Pulmonary hypertension	5	(0.1)	5	0.07	2	(0.1)	2	0.03	7	(0.1)	7	0.05
Pulmonary veno-occlusive disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Acute respiratory failure	22	(0.6)	24	0.32	23	(0.6)	23	0.30	45	(0.6)	47	0.31
Chronic respiratory failure	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Dyspnoea	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Hypoxia	2	(0.1)	2	0.03	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.03
Pickwickian syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Pleuritic pain	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Respiratory distress	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Respiratory failure	18	(0.5)	18	0.24	13	(0.3)	13	0.17	31	(0.4)	31	0.20
Sleep apnoea syndrome	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Acquired diaphragmatic eventration	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Epistaxis	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.1)	2	0.03	3	(0.0)	3	0.02

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Laryngeal stenosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Nasal polyps	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Skin and subcutaneous tissue disorders	20	(0.5)	21	0.28	18	(0.5)	20	0.26	38	(0.5)	41	0.27
Angioedema	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.1)	4	0.05	4	(0.1)	5	0.03
Decubitus ulcer	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Eczema	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Skin necrosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Diabetic foot	6	(0.2)	6	0.08	6	(0.2)	6	0.08	12	(0.2)	12	0.08
Diabetic neuropathic ulcer	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Neuropathic ulcer	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Skin ulcer	9	(0.2)	9	0.12	5	(0.1)	5	0.07	14	(0.2)	14	0.09
Skin ulcer haemorrhage	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hyperhidrosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Surgical and medical procedures	13	(0.3)	13	0.17	17	(0.4)	17	0.22	30	(0.4)	30	0.20
Joint arthroplasty	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Knee arthroplasty	2	(0.1)	2	0.03	4	(0.1)	4	0.05	6	(0.1)	6	0.04
Leg amputation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Rotator cuff repair	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Aortic valve replacement	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Cardiac pacemaker battery replacement	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiac pacemaker insertion	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Cardiac pacemaker replacement	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Implantable defibrillator insertion	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Colostomy closure	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Duodenal switch	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Gastrectomy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Gastric bypass	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Hernia repair	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Inguinal hernia repair	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Metabolic surgery	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Oesophagectomy	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Roux loop conversion	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Hysterectomy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Aortic aneurysm repair	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Arteriovenous fistula operation	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Coronary arterial stent insertion	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Coronary artery bypass	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Vascular disorders	65	(1.7)	72	0.95	78	(2.0)	88	1.16	143	(1.9)	160	1.06
Aneurysm	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Aortic aneurysm	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	1	0.01	3	(0.0)	3	0.02
Peripheral artery aneurysm	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Aortic stenosis	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Arteriosclerosis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Dry gangrene	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Extremity necrosis	1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01	2	(0.0)	2	0.01
Intermittent claudication	1	(0.0)	1	0.01	5	(0.1)	5	0.07	6	(0.1)	6	0.04
Ischaemic limb pain	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Leriche syndrome	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Peripheral arterial occlusive disease	5	(0.1)	5	0.07	7	(0.2)	7	0.09	12	(0.2)	12	0.08
Peripheral artery occlusion	2	(0.1)	2	0.03	1	(0.0)	2	0.03	3	(0.0)	4	0.03
Peripheral artery stenosis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Peripheral ischaemia	2	(0.1)	2	0.03	6	(0.2)	6	0.08	8	(0.1)	8	0.05
Peripheral venous disease	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Superior vena cava stenosis	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Vascular insufficiency	0				1	(0.0)	2	0.03	1	(0.0)	2	0.01
Hypotension	8	(0.2)	8	0.11	5	(0.1)	5	0.07	13	(0.2)	13	0.09
Hypovolaemic shock	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0

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

Severe Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - EX1250-4080 - Summary - full analysis set

	IDeg				IGlar				Total			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Obstructive shock	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Orthostatic hypotension	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.2)	6	0.08	9	(0.1)	9	0.06
Shock haemorrhagic	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Deep vein thrombosis	7	(0.2)	7	0.09	6	(0.2)	6	0.08	13	(0.2)	13	0.09
Embolism	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Embolism arterial	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Embolism venous	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Peripheral embolism	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Thrombosis	2	(0.1)	2	0.03	0				2	(0.0)	2	0.01
Microangiopathy	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Peripheral vascular disorder	6	(0.2)	7	0.09	6	(0.2)	6	0.08	12	(0.2)	13	0.09
Reperfusion injury	0				1	(0.0)	1	0.01	1	(0.0)	1	0.01
Subclavian steal syndrome	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Arterial haemorrhage	0				2	(0.1)	2	0.03	2	(0.0)	2	0.01
Accelerated hypertension	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Hypertension	8	(0.2)	10	0.13	13	(0.3)	13	0.17	21	(0.3)	23	0.15
Hypertensive crisis	3	(0.1)	3	0.04	4	(0.1)	4	0.05	7	(0.1)	7	0.05
Hypertensive emergency	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01
Malignant hypertension	3	(0.1)	3	0.04	3	(0.1)	3	0.04	6	(0.1)	6	0.04
Temporal arteritis	1	(0.0)	1	0.01	0				1	(0.0)	1	0.01

N: Number of subjects, %: Percentages are based on N, E: Number of events, R: Event rate per 100 PY0, PY0: Patient years of observation, NEC: Not elsewhere classified, MedDRA version 19.0