

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec (Tresiba[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4A

*Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei
Erwachsenen in der Monotherapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.04.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	8
4.2 Methodik.....	12
4.2.1 Fragestellung.....	12
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	12
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	21
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	22
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	23
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	24
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	24
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	25
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	25
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	26
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	27
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	28
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	30
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	32
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	33
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	35
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	39
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	39
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	40
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	43
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	43
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	43
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	43

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	44
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	44
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	45
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	45
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	47
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	48
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	48
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	48
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	49
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	49
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	50
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	50
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	51
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	51
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	51
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	51
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	52
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	52
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	53
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	53
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	53
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	55
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	55
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	55
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	55
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	56
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	56
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	57
4.7	Referenzliste.....	57
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	61
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	66
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	68
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	69
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	107
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	118

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin degludec	15
Tabelle 4-2: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin glargin.....	15
Tabelle 4-3: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin detemir.....	16
Tabelle 4-4: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für lang wirkendes Humaninsulin (NPH)	16
Tabelle 4-5: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	19
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	41
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	45
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	45
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	46

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	46
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	47
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	49
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	49
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	50
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	52
Tabelle 4-27: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	55
Tabelle 4-28 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3668.....	108
Tabelle 4-29 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	119

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	42
Abbildung 4-3: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3668.....	117

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FF	Fixed Flexible
HbA _{1c}	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IV/WRS	Interactive Voice/Web Response Service
MTC	Mixed Treatment Comparison
NPG	Nüchternplasmaglucoese
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
OAD	Orale Antidiabetika
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

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

Ist für die Intervention Insulin degludec (1x täglich) als Monotherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (Patientenpopulation), basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen), im Vergleich zu lang wirkendem Insulin in Monotherapie (Humaninsulin oder Insulinanaloge, zweckmäßige Vergleichstherapie) ein Zusatznutzen in Bezug auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte nachweisbar?

Datenquellen

Es wurde eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt, um relevante randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials; RCT) zum zu bewertenden Arzneimittel für Anwendungsgebiet A zu identifizieren. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien anhand von vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien 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 mit der Suchoberfläche Ovid in den bibliografischen Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials mittels vorab definierter Schlagwörter, Suchstrategien und Selektionskriterien durchgeführt. Zusätzlich wurden die relevanten Studienregister clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und ICTRP Search Portal durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung wurden RCT zu Insulin degludec in Monotherapie an erwachsenen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 mit einer Mindestdauer von sechs Monaten (entspricht 24 Wochen) eingeschlossen.

Die zu prüfende Intervention war Insulin degludec (1x täglich) in Monotherapie.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Anwendungsgebiet A Humaninsulin festgelegt.

Die Vergleichstherapie zu Insulin degludec in Monotherapie im vorliegenden Modul 4 zum Anwendungsgebiet A sind Insulinanaloga, die Novo Nordisk als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet, und Humaninsulin, das der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat; die Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet A wird zusammenfassend als Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) bezeichnet. Aus diesem Grund fließen in die vorliegende Nutzenbewertung RCT mit Insulinanaloga, die Novo Nordisk Pharma GmbH als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet, als auch RCT mit Humaninsulin, das der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, ein (siehe dazu Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2).

Die Interventionen wurden im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus bzw. der Europäische Union (EU)-Zulassung bewertet.

In Diabetes mellitus Typ 2 sind die im Folgenden aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte etabliert. Mindestens einer dieser Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein.

- **Verlängerung des Überlebens**
 - Gesamtmortalität
 - Kardiale Mortalität
 - Zerebrale Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Mortalität
- **Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer**
 - Kardiale Morbidität
 - Zerebrale Morbidität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität
 - Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)
 - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht
 - Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
 - Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
 - Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- **Verbesserung der Lebensqualität**
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- **Verringerung von Nebenwirkungen**
 - Hypoglykämien (unter Berücksichtigung des HbA_{1c} (Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins)-Wertes)

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
- Therapieabbruch aufgrund UE
- UE von besonderem Interesse

Es wurden keine Sprachrestriktionen vorgenommen.

Studien, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, wurden ausgeschlossen: Tierexperimentelle Studien, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, gepoolte Analysen.

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

Da keine Daten vorliegen, wurde keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Insulin degludec wurde mit der Erteilung der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt, daher wurde der medizinische Nutzen im Zuge des Dossiers nicht dargestellt.

Für das Anwendungsgebiet Insulin degludec in Monotherapie wurde in der Informationsbeschaffung eine passende, direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (lang wirkendes Insulin) vergleichende Studie (RCT NN1250-3668 [BEGIN® FLEX T2D]) gefunden. Darin entsprachen lediglich 21 von 687 Patienten der Zielpopulation (8 Patienten im Arm Insulin degludec, 7 Patienten im Arm Insulin degludec Fixed Flexible [FF], 6 Patienten im Arm Insulin glargin). Dies entspricht auch der Versorgungsrealität, in der der Diabetes mellitus Typ 2 nach ausgereizter Stufe 1 Therapie (Bewegung und Diät) zunächst mit oralen Antidiabetika (OAD) behandelt wird (Stufe 2). Bietet auch diese Therapie mit OAD keine angemessene Kontrolle mehr oder ist die Gabe von OAD kontraindiziert, ist die Intensivierung mit Insulin, hier bevorzugt mit lang wirkendem Insulin, vorgesehen. Das Absetzen der OAD bei Einsetzen der basalen Insulintherapie erfolgt nicht zwingend. Die Stichprobengröße von insgesamt 21 Patienten ist zu gering, um statistisch relevante Effekte zwischen zwei Behandlungsarmen zu identifizieren. Demzufolge wurden keine Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet A dargestellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen

Insulin degludec wurde mit der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt. Insulin degludec führt sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antidiabetika zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes. Die Mehrheit der beobachteten UE waren von leichter bis moderater Intensität und nicht therapiebezogen. Hypoglykämie wurde als häufigstes therapiebezogenes SUE beobachtet. Insgesamt war das beobachtete Nebenwirkungsprofil von Insulin degludec als Monotherapie und in Kombination mit anderen Antidiabetika im Einklang mit dem Sicherheitsprofil anderer Insulinanaloga. In einer prospektiv geplanten Meta-Analyse mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 war Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei Diabetes mellitus Typ 2) und bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden überlegen. In einer post hoc Meta-Analyse über vier Studien in Diabetes mellitus Typ 2 wurde darüber hinaus gezeigt, dass ein größerer Anteil von Patienten mit Insulin degludec das Nüchternplasmaglucoze-Ziel (NPG) erreichte und weniger Patienten eine nächtliche bestätigte Hypoglykämie erfuhren als mit Insulin glargin. Die Wahrscheinlichkeit, das NPG-Ziel ohne bestätigte nächtliche Hypoglykämie zu erreichen, war signifikant höher mit Insulin degludec als mit Insulin glargin; geschätzte OR [95%-KI]: 1,82 [1,49;2,22]. Das bedeutet: Patienten haben mit Insulin degludec eine 82% höhere Wahrscheinlichkeit das NPG-Ziel ohne nächtliche bestätigte Hypoglykämien zu erreichen.

Zusatznutzen

Zum zu bewertenden Arzneimittel Insulin degludec liegt im Anwendungsgebiet A, Monotherapie, eine Studie vor (NN1250-3668), in der 21 von 687 Patienten der Zielpopulation entsprechen. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist die statistische Aussagekraft zu gering, um relevante Effekte nachweisen zu können.

Für das Anwendungsgebiet A (Insulin degludec in Monotherapie) ist daher ein Zusatznutzen gegenüber Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga in Monotherapie) nicht belegbar.

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.

Ist für die Intervention Insulin degludec (1x täglich) als Monotherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (Patientenpopulation), basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen), im Vergleich zu lang wirkendem Insulin in Monotherapie (Humaninsulin oder Insulinanaloge, zweckmäßige Vergleichstherapie) ein Zusatznutzen in Bezug auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte nachweisbar?

Genauere Informationen zu Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten und Studientyp sind in Abschnitt 4.2.2 aufgeführt.

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.

Population

Entsprechend der Zulassung von Insulin degludec wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe betrachtet, für die eine Monotherapie mit Insulin in Frage kommt.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu prüfende Intervention war Insulin degludec (1x täglich) in Monotherapie.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Anwendungsgebiet A Humaninsulin festgelegt (1).

Die Vergleichstherapie zu Insulin degludec in Monotherapie im vorliegenden Modul 4 zum Anwendungsgebiet A sind Insulinanaloga, die Novo Nordisk als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet, und Humaninsulin, das der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat; die Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet A wird zusammenfassend als Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) bezeichnet. Aus diesem Grund fließen in die vorliegende Nutzenbewertung RCT mit Insulinanaloga, die Novo Nordisk Pharma GmbH als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet, als auch RCT mit Humaninsulin, das der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, ein (siehe dazu auch Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).

Laut G-BA-Beratung vom 19. Februar 2014 können für die Nutzenbewertung für Insulin degludec auch Studien berücksichtigt werden, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden. Hierzu ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin darzulegen (1).

Als Vergleichstherapie für den Nutznachweis sieht Novo Nordisk Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Insulinanaloga sind in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe. Weltweit werden Insulinanaloga in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Internationale Leitlinien empfehlen Insulinanaloga zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (2) wegen des Vorteils hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien (3). Ihre Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Humaninsulin sowie untereinander wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Die im Juni 2012 publizierte Langzeitstudie ORIGIN zeigt zudem, dass das lang wirkende Insulin glargin bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko bzgl. kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte mit der Standardtherapie vergleichbar ist (4). Desweiteren wurde von

Seiten der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) im Zulassungsverfahren zu Insulin degludec keine Studie mit Humaninsulin (NPH Insulin) als Vergleichstherapie verlangt (5).

Das Bundesministerium für Gesundheit beanstandete 2013 zwar das Vorhaben des G-BA, Humaninsulin und Insulinanaloga in einer Festbetragsgruppe zusammen zu fassen, Grundhaltung des G-BA ist aber, dass der therapeutische Nutzen von Insulinanaloga und Humaninsulin vergleichbar ist (6): „Danach erweisen sich die in die vorliegenden Festbetragsgruppen einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.“ Bereits in früheren Verfahren stellte der G-BA den vergleichbaren Nutzen zwischen Humaninsulin und Insulinanaloga fest: „... das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist“ (7).

Neben der Tatsache, dass Insulinanaloga weltweit in der Versorgung etablierte Wirkstoffe sind und Langzeitergebnisse ein vergleichbares Risikoprofil für Insulinanaloga zeigen ist insbesondere aus dem vom G-BA festgestellten therapeutisch vergleichbaren Nutzen die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga und somit die Übertragbarkeit der Ergebnisse gegeben. Aus diesem Grund werden für die vorliegende Nutzenbewertung auch RCT mit Insulinanaloga herangezogen und sind für die Zusatznutzenableitung zu berücksichtigen.

Die erteilten Zulassungen für Insulin degludec und lang wirkende Insuline in Monotherapie bei Diabetes mellitus stimmen bezüglich der Population weitgehend überein (siehe Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-4). Da das Anwendungsgebiet A Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet, wurden entsprechend nur diese Patienten berücksichtigt. Bei den Zulassungen besteht ein Unterschied in den zugelassenen Altersgruppen. Im Gegensatz zu Insulin degludec sind Insulin glargin und Insulin detemir auch für die Behandlung von Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter zugelassen, Humaninsulin (NPH) ohne Alterseinschränkung. Vor dem Einschluss in die Nutzenbewertung wurde daher überprüft, ob in den infrage kommenden Studien erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschlossen wurden.

Nachfolgend werden die relevanten Angaben aus der Fachinformation für Insulin degludec dargestellt.

Tabelle 4-1: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin degludec

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Insulin degludec in Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2	<p>„Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.“</p> <p>„Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba[®] sowohl allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).“</p> <p>„Tresiba[®] ist ein Basalinsulin zur einmal täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit“.</p> <p>"Wenn die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ermöglicht Tresiba[®] eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen.“</p>
Quelle: (8, 9)	

Für die Nutzenbewertung werden lang wirkende Insuline (Humaninsulin oder Insulinanaloge) in Monotherapie berücksichtigt, daher werden nachfolgend relevante Angaben aus den Fachinformationen einiger lang wirkender Insuline dargestellt.

Tabelle 4-2: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin glargin

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Insulin glargin in Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2	<p>„Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter.“</p> <p>„Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kann Lantus auch zusammen mit oralen Antidiabetika gegeben werden.“</p> <p>„Lantus sollte einmal täglich zu einer beliebigen Zeit, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit, verabreicht werden.“</p>
Quelle: (10)	

Tabelle 4-3: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin detemir

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Insulin detemir in Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2	„Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren.“ „Levemir kann allein als Basalinsulin oder in Kombination mit einem Bolusinsulin angewendet werden. Es kann ebenso in Kombination mit oralen Antidiabetika oder als Zusatzmedikation zu einer Behandlung mit Liraglutid angewendet werden.“
Quelle: (11)	

Tabelle 4-4: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für lang wirkendes Humaninsulin (NPH)

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Humaninsulin (NPH) in Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2	„Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.“
Quelle: (12)	

Alle Interventionen wurden ausschließlich im Rahmen ihrer deutschen bzw. EU-Zulassung bewertet. Es wurde überprüft, ob die in den Studien eingesetzten Dosierungen bzw. Art der Anwendung in Deutschland zugelassen sind.

Für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung wurden anhand der Fachinformation keine weiteren Einschränkungen identifiziert.

Endpunkte

In Diabetes mellitus Typ 2 sind die im Folgenden aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte etabliert. Mindestens einer dieser Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein. Die nachfolgende Liste basiert auf bereits durchgeführten Nutzenbewertungen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 des IQWiG (13-17):

- **Verlängerung des Überlebens**
 - Gesamtmortalität
 - Kardiale Mortalität

- Zerebrale Mortalität
- Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Mortalität
- **Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer**
 - Kardiale Morbidität
 - Zerebrale Morbidität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität
 - Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)
 - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht
 - Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
 - Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
 - Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- **Verbesserung der Lebensqualität**
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- **Verringerung von Nebenwirkungen**
 - Hypoglykämien (unter Berücksichtigung des HbA_{1c} (Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins)-Wertes)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - UE von besonderem Interesse

Für die Beurteilung von Hypoglykämien werden auch die Ergebnisse bezüglich der HbA_{1c}-Werte benötigt.

Sprache

Es wurden keine Sprachrestriktionen vorgenommen.

Studientypen

Es wurden nur RCT betrachtet, da sie – sofern methodisch adäquat durchgeführt – mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die methodische Qualität der eingeschlossenen RCT wurde anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft.

Studiendauer

Die European Medicines Agency (EMA) empfiehlt für konfirmatorische Studien für Insulinprodukte eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten (18).

Basierend auf der Leitlinie der EMA für die klinische Prüfung von Antidiabetika wurde eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten gewählt (18). Die Dauer von 6 Monaten wurde entsprechend IQWiG mit einer Dauer von 24 Wochen gleichgesetzt (19).

Tabelle 4-5 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

Tabelle 4-5: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	Details
Einschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, für die eine Monotherapie mit Insulin in Frage kommt
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec in Monotherapie • Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus Weitere Details siehe oben.
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Lang wirkende Insuline¹ in Monotherapie • Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus Weitere Details siehe oben.
Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte muss berichtet sein
Studientypen	RCT (direkter Vergleich mit Vergleichstherapie)
Studiendauer	Studiendauer \geq sechs Monate (bzw. ≥ 24 Wochen)
Ausschlusskriterien	
Tierexperimentelle Studien	
Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
Keine Ergebnisse verfügbar, d. h. weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o. ä.; narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials	
Gepoolte Analysen	
¹ Es wurden lang wirkende Insuline inklusive der in Deutschland zugelassenen Insulinanaloga einbezogen (siehe dazu auch Modul 3A, Abschnitt 3.1.2), da laut G-BA auch Evidenz aus Studien mit Insulinanaloga berücksichtigt wird, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist (1).	

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurden folgende Datenbanken systematisch durchsucht:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

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

Es wurde ein möglichst sensitiver Aufbau der jeweiligen Suchstrategie gewählt, um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten. 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 entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit angepasster Suchstrategie durchgeführt.

Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

In den Ergebnissen der bibliographischen Recherchen für das zu bewertende Arzneimittel wurden Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X6) identifiziert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Studien aus der Suche in Studienregistern und der bibliographischen Recherche erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Zum zu bewertenden Arzneimittel Insulin degludec liegt im Anwendungsgebiet A, Monotherapie, eine Studie vor (NN1250-3668), in der 21 von 687 Patienten der Zielpopulation entsprechen. Dies entspricht auch der Versorgungsrealität, in der der Diabetes mellitus Typ 2 nach ausgereizter Stufe 1 Therapie (Bewegung und Diät) zunächst mit OAD behandelt wird (Stufe 2). Bietet auch diese Therapie mit OAD keine angemessene Kontrolle mehr oder ist die Gabe von OAD kontraindiziert, ist die Intensivierung mit Insulin, hier bevorzugt mit lang wirkendem Insulin, vorgesehen. Das Absetzen der OAD bei Einsetzen der basalen Insulintherapie erfolgt nicht zwingend (20). Aufgrund der geringen Patientenzahl ist die statistische Aussagekraft zu gering, um relevante Effekte nachweisen zu können. Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wurde keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen durchgeführt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der durch das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement vorgegebenen Standards (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die ausführliche Darstellung pro Item findet sich pro Studie in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Nicht zutreffend, da keine Daten dargestellt werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend, da nur eine RCT vorliegt.

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.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine Daten dargestellt werden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine Daten dargestellt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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.*
- *Genauere 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.*

Nicht zutreffend, da eine direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichende RCT vorliegt.

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
EX1250-4080	nein	ja	Laufend	5 Jahre	IDeg IGlar (antidiabetische Vorbehandlung außer Basalinsulin wurde beibehalten)
NN1250-1987	nein	ja	Abgeschlossen	2 x 6 Tage	IDeg 100 E/ml 0,4 U/kg IDeg 100 E/ml 0,6 U/kg IDeg 100 E/ml 0,8 U/kg IDeg 200 E/ml 0,6 U/kg
NN1250-3668	ja	ja	Abgeschlossen	26 Wochen	IDeg FF±OAD (100 E/ml, s. c., 1x täglich flexibler Zeitpunkt) IDeg±OAD (100 E/ml, s. c., 1x täglich fester Zeitpunkt) IGlar±OAD(100 E/ml, s. c., 1x täglich, fester Zeitpunkt)
NN1250-3762	nein	ja	Abgeschlossen	6 Tage	IDeg Insulin detemir
NN1250-3998	nein	ja	Laufend	32 Wochen	IDeg±Metformin IGlar±Metformin
NN1250-4060	nein	ja	Laufend	26 Wochen	IDeg feste Dosierung - schrittweise Titration +OAD-Vorbehandlung IDeg flexible Dosierung - schrittweise Titration +OAD-Vorbehandlung IDeg feste Dosierung - einfache Titration +OAD-Vorbehandlung IDeg flexible Dosierung - einfache Titration +OAD-Vorbehandlung
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; OAD: orale Antidiabetika; E: Einheiten; s. c.: subkutan; FF: Fixed Flexible, U: Unit					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 angegebenen Informationen bilden den Stand vom 03.03.2014 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EX1250-4080	Die Studie läuft noch. Es sind keine Ergebnisse verfügbar.
NN1250-1987	Die Studiendauer ist zu kurz.
NN1250-3762	Die Studiendauer ist zu kurz.
NN1250-3998	Die Studie läuft noch. Es sind keine Ergebnisse verfügbar.
NN1250-4060	Die Studie ermöglicht keinen Vergleich zur ZVT.
ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

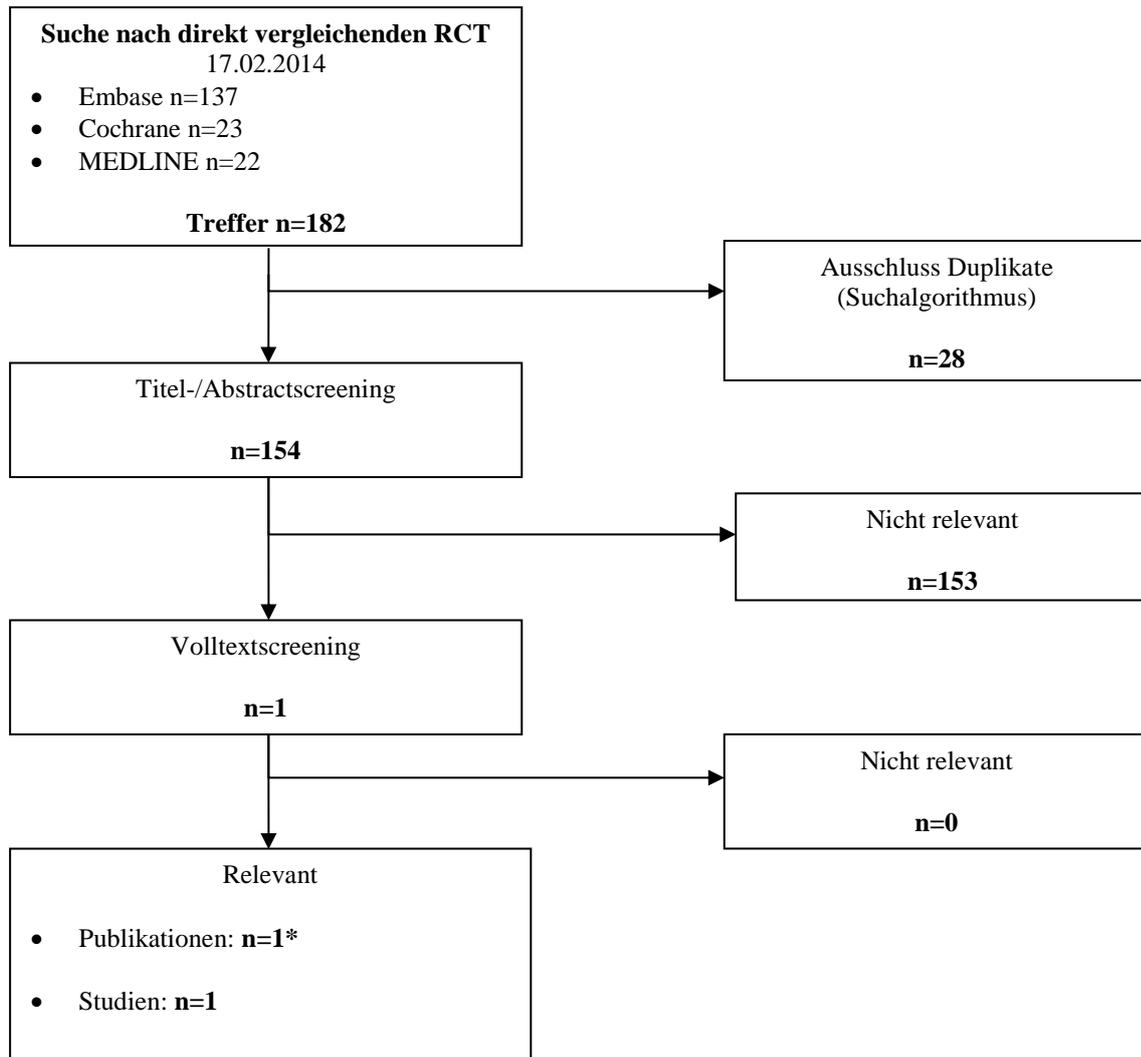


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Identifizierte Publikation: (21)

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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
NN1250-3668	clinicaltrials.gov (22) EU-CTR (23) ICTRP (24)	ja	ja (21)	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 4-8 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 angegebenen Informationen bilden den Stand vom 19.02.2014 ab.

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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NN1250-3668	ja	ja	nein	ja (25)	ja clinicaltrials.gov (22) EU-CTR (23) ICTRP (24)	ja (21)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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.

Die Charakterisierung (Studiendesign, Studienpopulation, Studienverlauf) der eingeschlossenen Studie wird in Tabelle 4-10 dargestellt. Daran schließt sich die Charakterisierung der Intervention in Tabelle 4-11 an. Die Angaben in diesem Abschnitt wurden dem Studienbericht der Studien NN1250-3668 entnommen (25).

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NN1250-3668	RCT, Phase III, offen, parallel, dreiarmlig, multizentrisch, Treat- to-Target (69 Zentren in 14 Ländern)	Erwachsen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ≥6 Monate <u>Vorbehandlung:</u> OAD (Mono- oder Kombinations- therapie) oder lang wirkendes Insulin ± OAD (OAD: Met, SU, Glinide, Pioglitazon) <u>HbA_{1c}:</u> einschließlich 7–11% (für Patienten mit OAD-Vortherapie) oder einschließlich 7–10% (für Patienten mit lang wirkendem Insulin ± OAD als Vortherapie)	IDeg FF (n=229) IDeg (n=228) IGlar (n=230)	Gesamtdauer für den Patienten: ca. 28 Wochen <u>Screening:</u> 1. Visite <u>Randomisierung:</u> 2. Visite (1 Woche später) <u>Behandlung:</u> 26 Wochen nach letzter Behandlungsvisite (28. Visite) Wechsel auf NPH-Insulin- Behandlung <u>Follow up-Phase:</u> 1 Woche unter NPH- Insulin-Behandlung bis zur Follow up- Visite (29. Visite)	Ungarn, Mazedonien, Serbien, Finnland, Norwegen, UK, Argentinien, Mexiko, Südafrika, Indien, Malaysia, Taiwan, Russland, Israel 11/2009 – 9/2010	<u>Primäre Endpunkte</u> HbA _{1c} (%) -Änderung nach 26 Wochen Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert (IDeg FF vs IGlar beide in Kombination mit OAD) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> • Gesamtmortalität • HbA _{1c} • Hypoglykämien • Gemeinsame Betrachtung HbA _{1c} und Hypoglykämien • Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse
IDeg: Insulin degludec; FF: Fixed Flexible; IGlar: Insulin glargin; Met: Metformin; SU: Sulfonylharnstoff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; OAD: Orale Antidiabetika; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; HbA _{1c} : Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins						

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

Studie	IDeg±OAD	IDeg FF±OAD	IGlar±OAD	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteri- stika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
NN1250 -3668	IDeg (s. c., 1x täglich zum Abendessen) ± OAD	IDeg (s. c., 1x täglich FF: Mo., Mi., Fr.: morgens/ Di., Do., Sa., So.: abends in definierten Intervallen von 8-40 Std. zwischen den Dosen) ±OAD	IGlar (s. c., 1x täglich nach Länderzulassung) ±OAD	Offene-Behandlung Alle Insulin-Injektionen wurden subkutan mit 3 ml-Pens (100 E/ml) verabreicht. Nach einer Behandlung von 26 Wochen folgte eine einwöchige Follow up-Phase mit einer NPH-Insulin Behandlung (100 IE/ml, s. c.).
<p>Alle Insulin-Injektionen wurden subkutan mit Pens verabreicht. Insulin-naïve Patienten starteten mit 10 E IDeg oder IGLar. Bei vorheriger Therapie mit 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde die Anzahl der Einheiten beibehalten. Bei vorheriger Therapie mit mehr als 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde bei IGLar die Dosis um 20-30% reduziert, bei IDeg wurde die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert.</p> <p>Die Insulindosis (IDeg oder IGLar) wurde angepasst an die Durchschnittswerte der Nüchternplasmaglucoese (vor dem Frühstück, gemessen an drei aufeinander folgenden Tagen) entsprechend folgendem Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <5,0 mmol/l (<90 mg/dl) => keine Anpassung - <7,0 mmol/l (<126 mg/dl) => +2 E - <8,0 mmol/l (<144 mg/dl) => +4 E - <9,0 mmol/l (<162 mg/dl) => +6 E - ≥9,0 mmol/l (≥162 mg/dl) => +8 E - <3,1 mmol/l (<56 mg/dl) ohne offensichtliche Erklärung => -4 E (bei einer bisherigen Dosis >45 E wird eine Reduktion um 10% empfohlen) - <3,9 mmol/l (<70 mg/dl) ohne offensichtliche Erklärung => -2 E (bei einer bisherigen Dosis >45 E wird eine Reduktion um 5% empfohlen) <p>Mit OAD behandelte Patienten führten ihre OAD-Therapie fort (stabile Dosis wie vor der Randomisierung). Diese Therapie sollte während der Behandlungsphase – außer aus Sicherheitsgründen – beibehalten werden.</p>				
<p>IDeg: Insulin degludec; IGLar: Insulin glargin; E: Einheit; FF: Fixed Flexible; s. c.: subkutan; OAD: orale Antidiabetika; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; IE: international Einheiten; Mo.: Montag; Di.: Dienstag; Mi.: Mittwoch; Do.: Donnerstag; Fr.: Freitag; Sa.: Samstag; So.: Sonntag; Std.: Stunde(n)</p>				

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
<Studie 1>				
<Gruppe 1>				
<Gruppe 2>				

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

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

Vergleichbarkeit von Insulinanaloga und Humaninsulin

Die eingeschlossene Studie vergleicht Insulin degludec±OAD mit Insulin glargin±OAD. Die Ergebnisse für das Insulinanalogon Insulin glargin sind auch auf Humaninsulin übertragbar, da in einer systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration (26) keine klinisch relevanten Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit zwischen lang wirkenden Insulinanaloga und lang wirkendem Humaninsulin gefunden wurden.

Außerdem wurde eine Gleichwertigkeit der lang wirkenden Insulinanaloga gegenüber den lang wirkenden Humaninsulinen für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen der Nutzenbewertungen des IQWiG aus dem Jahre 2010 festgestellt (14).

Insulin glargin ist ein in der Versorgungsrealität etabliertes Produkt. Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin glargin wurde in sehr zahlreichen klinischen Studien untersucht. Mittlerweile liegen die Ergebnisse einer Endpunktstudie (ORIGIN) vor, in der gezeigt wurde, dass Insulin glargin bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko bzgl. kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte mit der Standardtherapie vergleichbar ist (4). Des Weiteren empfehlen Internationale Leitlinien Insulinanaloga zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (2) wegen des Vorteils hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien (3). Von Seiten der Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) wurde keine Studie mit NPH Insulin als Vergleichstherapie verlangt (5).

Beschreibung der Studie

Für das Anwendungsgebiet Insulin degludec in Monotherapie wurde in der Informationsbeschaffung eine passende, direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (lang wirkendes Insulin) vergleichende RCT (NN1250-3668) gefunden. Darin entsprechen 21 von 687 Patienten der Zielpopulation (8 Patienten im Arm Insulin degludec, 7 Patienten im Arm Insulin degludec FF, 6 Patienten im Arm Insulin glargin). Dies entspricht auch der

Versorgungsrealität, in der der Diabetes mellitus Typ 2 nach ausgereizter Stufe 1 Therapie (Bewegung und Diät) zunächst mit OAD behandelt wird (Stufe 2). Bietet auch diese Therapie mit OAD keine angemessene Kontrolle mehr oder ist die Gabe von OAD kontraindiziert, ist die Intensivierung mit Insulin, hier bevorzugt mit lang wirkendem Insulin, vorgesehen. Das Absetzen der OAD bei Einsetzen der basalen Insulintherapie erfolgt nicht zwingend (20). Die Stichprobengröße von insgesamt 21 Patienten ist zu gering, um statistisch relevante Effekte zwischen zwei Behandlungsarmen zu identifizieren. Demzufolge wurden keine Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet A dargestellt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine Daten dargestellt werden.

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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend, da keine Daten dargestellt werden.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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 4-15: 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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<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, da keine Daten dargestellt werden.

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 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend, da keine Daten dargestellt werden.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend, da keine Daten dargestellt werden.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die 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.

Nicht zutreffend, da keine Daten dargestellt werden.

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.

Nicht zutreffend, da keine Daten dargestellt werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann

möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-18: 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

Nicht zutreffend.

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 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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 die übliche 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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für das Anwendungsgebiet A, Insulin degludec Monotherapie, wurde eine direkt gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie vergleichende RCT identifiziert in der 21 von 687 Patienten Patienten der Zielpopulation entsprachen. Diese Patientenzahl ist zu gering, um relevante Effekte nachweisen zu können. Eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise war daher nicht nötig.

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.

Medizinischer Nutzen

Insulin degludec wurde mit der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt, daher wurde der medizinische Nutzen im Zuge des Dossiers nicht dargestellt. Insulin degludec wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 eingesetzt. Aufgrund einer Multihexamer-Bildung hat Insulin degludec eine langsame, gleichbleibende Resorption, die ein flaches und stabiles Glucose senkendes Wirkprofil über die Dauer von 24 Stunden hinaus bietet; die Wirkdauer von Insulin degludec liegt über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich. Insulin degludec führt sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antidiabetika zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes. Die Nichtunterlegenheit bei der Senkung des HbA_{1c} vom Studienbeginn bis zum Studienende wurde in allen Studien gegenüber allen Vergleichsmedikationen (Insulin detemir und Insulin glargin) bestätigt. Während Insulin degludec bei der Verbesserungen des HbA_{1c} anderen Insulinarzneimitteln nicht unterlegen war, war Insulin degludec Sitagliptin bei der Senkung des HbA_{1c} statistisch signifikant überlegen (8, 9). Die Mehrheit der beobachteten UE waren von leichter bis moderater Intensität und nicht therapiebezogen. Hypoglykämie wurde als häufigstes therapiebezogenes SUE beobachtet (27). Insgesamt war das beobachtete Nebenwirkungsprofil von Insulin degludec als Monotherapie und in Kombination mit anderen Antidiabetika im Einklang mit dem Sicherheitsprofil anderer Insulinanaloga (28). In einer prospektiv geplanten Meta-Analyse mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 war Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei Diabetes mellitus Typ 2) und bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden überlegen. In einer post hoc Meta-Analyse über vier Studien in Diabetes mellitus Typ 2 wurde darüber hinaus gezeigt, dass ein größerer Anteil von Patienten mit Insulin degludec das Nüchternplasmaglucoze-Ziel (NPG) erreichte und weniger Patienten eine nächtliche bestätigte Hypoglykämie erfuhren als mit Insulin glargin. Die Wahrscheinlichkeit, das NPG-Ziel ohne bestätigte nächtliche Hypoglykämie zu erreichen, war signifikant höher mit Insulin degludec als mit Insulin glargin; geschätzte OR [95%-KI]: 1,82 [1,49;2,22]. Das bedeutet: Patienten haben mit Insulin degludec eine 82% höhere Wahrscheinlichkeit das NPG-Ziel ohne nächtliche bestätigte Hypoglykämien zu erreichen (29).

Zusatznutzen

Für das Anwendungsgebiet Insulin degludec in Monotherapie wurde in der Informationsbeschaffung eine passende, direkt vergleichende RCT (NN1250-3668) gefunden. Darin entsprachen lediglich 21 von 687 Patienten der Zielpopulation (8 Patienten im Arm Insulin degludec, 7 Patienten im Arm Insulin degludec FF, 6 Patienten im Arm

Insulin glargin). Diese Stichprobengröße ist zu gering, um statistisch relevante Effekte zwischen zwei Behandlungsarmen aufdecken zu können.

Für das Anwendungsgebiet A (Insulin degludec in Monotherapie) ist daher ein Zusatznutzen gegenüber Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga in Monotherapie) nicht belegbar.

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 4-27: 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, für die eine Insulin-Monotherapie in Frage kommt	Kein Zusatznutzen belegbar

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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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).

RCT NN1250-3668 (BEGIN[®] FLEX T2D)

- Studienbericht (25)
- Publikation (21)
- Studienregistereinträge (22-24)

4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-002. 2014.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79. Epub 2012/04/21.

3. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):950-5. Epub 2005/03/29.
4. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(4):319-28. Epub 2012/06/13.
5. Food and Drug Organisation (FDA). MEMORANDUM OF MEETING MINUTES, End-of-Phase 2 Meeting FDA und Novo Nordisk A/S. Data on file. 2009.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 33a2013. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_TrG.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger [Internet]*. 2010; 103:[2422 p.]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_BAnz.pdf.
8. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba® (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertipen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertipen. 2013.
9. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba® (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2013.
10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Lantus® (Insulin glargin) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: Juli 2013)2013 14.02.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Lantus").
11. Novo Nordisk. Fachinformation Levemir® (Insulin detemir) - 100 E/ml Injektionslösung in einer Patrone, 100 E/ml Injektionslösung in einem Fertipen (Stand: Dezember 2011)2011 14.02.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Levemir").
12. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Huminsulin® (Insulin human) - 100 IE/ml Injektionslösung/Injektionssuspension (Stand: Juni 2012)2012 07.02.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Huminsulin").
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 2009 17.01.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 2009 17.01.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide 2007 17.01.2014. Available from:

<https://www.iqwig.de/download/A05->

[23 Rapid Report Bewertung des therapeutischen Nutzen von Exenatide.pdf.](#)

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2013 17.01.2014. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27_A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 2013 17.01.2014. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.

18. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (14.05.2012) 20.01.2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2013 06.02.2014. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-207/Dapagliflozin_Nutzenbewertung_IQWiG-35a.pdf.

20. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage, Version 2, zuletzt geändert: September/2013 20.01.2014. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf.

21. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2013;36(4):858-64. Epub 2013/01/24.

22. Clinicaltrials.gov. NCT01006291 - Titel: Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes 2013 12.03.2014. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006291>.

23. EU-CTR. 2008-005771-10 - Titel: 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 0000 12.03.2014. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005771-10.

24. ICTRP. EUCTR2008-005771-10-GB - Titel: 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 2012 12.03.2014. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005771-10-GB>.

25. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3668, A 26-Week Randomised, Controlled, Open-Label, Multicentre, Multinational, Three-arm, Treat-to-target Trial Comparing Efficacy and Safety of Three Different Dosing Regimens of Either NN1250

or Insulin Glargine with or without Combination with OAD Treatment, in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. 2011.

26. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim S, . H., Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007(2).

27. Keating GM. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus Drugs. 2013;73(6):575-93.

28. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report for Tresiba. Procedure No. EMEA/H/C/002498 2012 20.01.2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf.

29. Zinman B, Vora J, Niemeyer M, Gall MA, Mathieu C. Achieving FPG Target Without Nocturnal Hypoglycemia: A Pooled Analysis of Studies in T2D Comparing Insulin Degludec vs. Insulin Glargine. Diabetes. 2013;62(Suppl. 1):A99 (388-P).

30. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.

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 ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.02.2014	
Zeitsegment	1947 to 2014 February 14	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (30)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	631085
2	diabetes mellitus.mp.	603641
3	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	141087
4	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	142542
5	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	141087
6	Diabetes Mellitus, Type 2.mp.	3289
7	T2D*.mp.	16588
8	NIDDM.mp.	8147
9	exp diabetes/	631085
10	diabet*.mp.	743851
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	747701
12	Tresiba*.mp.	15
13	Insulin degludec*.mp.	289
14	exp insulin degludec/	267
15	NN1250*.mp.	1
16	NN-1250*.mp.	2
17	NN 1250*.mp.	2
18	SIBA*.mp.	300
19	Insulin 454*.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	2
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	586
21	20 and 11	292
22	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1130107
23	21 and 22	147
24	limit 23 to human	137

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.02.2014	
Zeitsegment	January 2014	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	13319
2	diabetes mellitus.mp.	17159
3	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	2452
4	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	7288
5	Diabetes Mellitus, Type 2.mp.	7440
6	T2D*.mp.	792
7	NIDDM.mp.	950
8	diabet*.mp.	26914
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	27010
10	Insulin degludec*.mp.	22
11	Tresiba*.mp.	0
12	NN-1250*.mp.	0
13	NN1250*.mp.	0
14	NN 1250*.mp.	0
15	SIBA*.mp.	21
16	Insulin 454*.mp.	0
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	43
18	17 and 9	23

Datenbankname	Ovid MEDLINE without Revisions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.02.2014	
Zeitsegment	1946 to February Week 1 2014	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (30)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	302075
2	diabetes mellitus.mp.	281239
3	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	6535
4	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	80839
5	Diabetes Mellitus, Type 2.mp.	80941
6	T2D*.mp.	6570
7	NIDDM.mp.	6651
8	diabet*.mp.	420534
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	421976
10	Insulin degludec*.mp.	43
11	Tresiba*.mp.	3
12	NN-1250*.mp.	1
13	NN1250*.mp.	0
14	NN 1250*.mp.	1
15	SIBA*.mp.	156
16	Insulin 454*.mp.	1
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	200
18	17 and 9	43
19	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	560770
20	18 and 19	22
21	limit 20 to humans	22

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche für weitere Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	19.02.2014
Suchstrategie	diabetes [Conditions] AND insulin degludec OR NN1250 OR Insulin 454 OR SIBA OR Tresiba [Interventions]
Filter	Phase: I-IV Age Group: Adult (18-65), Senior (66+)
Treffer	88

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	19.02.2014
Suchstrategie	diabetes AND (degludec OR NN1250 OR SIBA OR Tresiba OR 454)
Filter	kein Filter
Treffer	46

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	19.02.2014
Suchstrategie	?insulin degludec? OR ?NN1250? OR ?Insulin 454? OR ?SIBA? OR ?Tresiba? [active substance] AND diabetes [medical condition]
Filter	Trial population – age span: Adult, Elderly Trial population – group of trial subjects: patients
Treffer	7

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	19.02.2014
Suchstrategie	diabetes [Condition] AND degludec OR NN1250 OR Tresiba OR 454 [Intervention]
Filter	Recruitment status: all
Treffer	114

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche für weitere Untersuchungen durchgeführt.

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

Es wurden keine Dokumente im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche für weitere Untersuchungen durchgeführt.

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

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00611884	Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611884	Dauer zu kurz
(2)	NCT01865305	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. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865305	Dauer zu kurz
(3)	NCT00612040	Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612040	Andere Population
(4)	NCT01336023	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336023	Kein Vergleich zur ZVT
(5)	NCT00982644	Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982644	Andere Intervention
(6)	NCT00972283	Comparison of NN1250 With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart With/Without Metformin and With/Without Pioglitazone in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00972283	Andere Intervention
(7)	NCT01392573	A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392573	Kein Vergleich zur ZVT

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(8)	NCT01849289	A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849289	Andere Intervention
(9)	NCT00841087	Comparison of NN1250 Versus Insulin Detemir, Both Combined With Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841087	Andere Population
(10)	NCT01868568	Comparison of IDegAsp (Inclusive Three Explorative Formulations) With Insulin Degludec and Insulin Aspart Separately Injected in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868568	Andere Population
(11)	NCT01713530	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713530	Kein Vergleich zur ZVT
(12)	NCT01326026	Comparing the Efficacy and Safety of NN1250 Once Daily When Titrated Using 2 Different Algorithms in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326026	Andere Intervention, kein Vergleich zur ZVT (beide Arme Insulin degludec)
(13)	NCT01364428	Comparison of Two Insulin Degludec Formulations in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364428	Dauer zu kurz
(14)	NCT01173926	Comparison of the Effect of NN5401 With the Effect of NN1250 and Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173926	Andere Population
(15)	NCT01135927	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135927	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(16)	NCT00964964	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. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964964	Andere Population
(17)	NCT01880736	A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Flexible vs. Fixed Dosing and Simple vs. Stepwise Titration With Once Daily Insulin Degludec in Inadequately Treated Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880736	Kein Vergleich zur ZVT (alle Arme Insulin degludec)
(18)	NCT01865292	Comparing the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Explorative Formulation of Insulin Degludec With Insulin Glargine in Subjects With Type 1 and Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865292	Dauer zu kurz
(19)	NCT01467414	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467414	Keine RCT, Dauer zu kurz, andere Population (Asiaten)
(20)	NCT01865279	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Explorative Formulation of Insulin Degludec. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865279	Dauer zu kurz
(21)	NCT01076634	Comparison of Two NN1250 Formulations in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076634	Andere Population
(22)	NCT01952145	A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952145	Andere Intervention
(23)	NCT00992537	Comparison of the Effect of NN5401 With the Effect of NN1250 and Insulin Aspart in Type 1 Diabetics. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992537	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(24)	NCT01154881	A Trial Evaluating the Blood Glucose-lowering Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154881	Dauer zu kurz
(25)	NCT01059799	Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059799	Andere Population (Asiaten)
(26)	NCT01079234	Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01079234	Andere Population
(27)	NCT01959529	A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959529	Keine Ergebnisse verfügbar
(28)	NCT01135992	Switching From Insulin Glargine to Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (BEGIN™). clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135992	Dauer zu kurz
(29)	NCT01618162	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. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162	Andere Intervention
(30)	NCT01676116	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. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676116	Andere Intervention
(31)	NCT01076647	Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076647	Andere Intervention
(32)	NCT01068665	Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068665	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(33)	NCT01068678	Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068678	Andere Intervention
(34)	NCT01134224	A Trial Investigating the Effect of NN5401 in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134224	Dauer zu kurz
(35)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046110	Andere Intervention
(36)	NCT01043510	The Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes of Different Race and/or Ethnic Origin. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01043510	Dauer zu kurz
(37)	NCT01865318	Investigation of Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulation of Insulin Degludec in Male Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865318	Andere Population
(38)	NCT01868529	Comparison of Insulin Degludec With Insulin Glargine in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868529	Andere Population
(39)	NCT01916174	A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Two Insulin Degludec/Liraglutide Formulations, B5 and V2 in Healthy Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01916174	Dauer zu kurz
(40)	NCT01190956	Comparison of NN1250 Plus Insulin Aspart With Insulin Detemir Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes: An Extension Trial to NN1250-3585. clinicaltrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190956	Andere Population
(41)	NCT01569841	A Trial Comparing the Efficacy of Insulin Degludec With Insulin Glargine on Glycaemic Control Using Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569841	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(42)	NCT01664247	The Effect of Insulin Degludec in Combination With Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664247	Andere Intervention
(43)	NCT01570751	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570751	Dauer zu kurz
(44)	NCT01074268	Comparison of NN1250 Plus Insulin Aspart With Insulin Detemir Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074268	Andere Population
(45)	NCT00982228	Comparison of NN1250 Plus Insulin Aspart With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982228	Andere Population
(46)	NCT00964418	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Young and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964418	Andere Population
(47)	NCT01114542	A Trial Evaluating the Effect of NN1250 at Steady State Conditions in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114542	Andere Population
(48)	NCT01030926	A Trial Investigating the Concentration in the Blood of NN1250 in Children, Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030926	Andere Population
(49)	NCT00961324	A Trial Investigating the Within-subject Variability of NN1250 in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961324	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(50)	NCT01513590	A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart and BIAsp 30 in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513590	Andere Intervention
(51)	NCT01002768	Comparison of Hypoglycaemic Response Between NN1250 and Insulin Glargine in Type 1 Diabetics. clinicaltrials.gov . 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002768	Andere Population
(52)	NCT01704417	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. clinicaltrials.gov . 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704417	Andere Population
(53)	NCT00993096	Investigation of the Response Relationship of NN5401 in Type 1 Diabetics. clinicaltrials.gov . 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993096	Andere Population
(54)	NCT00614055	Comparison of Two NN5401 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614055	Dauer zu kurz
(55)	NCT00613951	Comparison of Two NN5401 Formulations Versus Biphasic Insulin Aspart 30, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613951	Dauer zu kurz
(56)	NCT01590836	A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN5401 in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590836	Andere Population
(57)	NCT01388361	Comparison of the Efficacy and Safety of Two Intensification Strategies in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin. clinicaltrials.gov . 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388361	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(58)	NCT01272193	Comparison of NN5401 With Insulin Glargine in Insulin Naive Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272193	Andere Intervention
(59)	NCT01174303	A Trial Investigating the Exposure of NN5401 in Young Adults and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174303	Andere Population
(60)	NCT01814137	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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814137	Andere Intervention
(61)	NCT00842361	Comparison of NN5401 Versus Biphasic Insulin Aspart 30 on a Twice Daily Regimen in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842361	Dauer zu kurz
(62)	NCT01138488	A Trial Investigating the Total Exposure of NN5401 in Children, Adolescents and Adult Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138488	Andere Population
(63)	NCT01006057	A Trial Investigating the NN1250 Concentration-time Curve in Subjects With Various Degrees of Renal Impairment and in Subjects With Normal Renal Function. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006057	Dauer zu kurz
(64)	NCT01868555	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Two IDegAsp (One Explorative) Preparations and Two Insulin Degludec (One Explorative) Preparations in Japanese Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868555	Dauer zu kurz
(65)	NCT00966368	Comparison of Two NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966368	Dauer zu kurz

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(66)	NCT01865331	Safety, Tolerability and Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulations of Insulin Degludec and IDegAsp 50 in Healthy Japanese Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865331	Dauer zu kurz
(67)	NCT00976326	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. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976326	Dauer zu kurz
(68)	NCT01868581	Bioequivalence Between Two Explorative Insulin Degludec Formulations and Between Two Explorative IDegAsp Formulations in Healthy Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868581	Dauer zu kurz
(69)	NCT01193387	Comparison of Two Identical NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193387	Dauer zu kurz
(70)	NCT01319240	Safety and Tolerability of Insulin Degludec/Liraglutide (A3) in Healthy Subjects. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319240	Dauer zu kurz
(71)	NCT01059812	A Pan Asian Trial Comparing Efficacy and Safety of NN5401 and Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059812	Andere Intervention
(72)	NCT01045447	Comparison of NN5401 With Insulin Glargine, Both in Combination With Oral Antidiabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045447	Andere Intervention
(73)	NCT01009580	Comparison of NN5401 With Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009580	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(74)	NCT01437592	Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Healthy Chinese Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437592	Dauer zu kurz
(75)	NCT01151072	A Trial Comparing the Effect of NN1250 After Different Routes of Injection in Healthy Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151072	Dauer zu kurz
(76)	NCT01051102	Effect of NN5401 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051102	Andere Population
(77)	NCT01365507	Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes Using Two Dosing Regimens. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365507	Andere Intervention
(78)	NCT01680341	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. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680341	Andere Intervention
(79)	NCT01773798	A Trial Investigating the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Insulin Degludec/Insulin Aspart 15 in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773798	Andere Population
(80)	NCT00983021	Safety and Tolerability of NN9068 in Healthy Male Volunteers. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983021	Dauer zu kurz
(81)	NCT01125553	A Comparison Between Two Formulations of NN5401 in Healthy Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125553	Dauer zu kurz
(82)	NCT01623375	A Trial Investigating the Absolute Bioavailability of Insulin Degludec in Healthy Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623375	Dauer zu kurz

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(83)	NCT00978627	Comparison of NN5401 Plus Insulin Aspart With Insulin Detemir Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978627	Andere Population
(84)	NCT01045707	Comparison of NN5401 Versus Insulin Glargine, Both Combined With Metformin Treatment, in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045707	Andere Intervention
(85)	NCT02030600	A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, Both in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030600	Andere Intervention
(86)	NCT02033889	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889	Andere Intervention
(87)	NCT02034513	A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, Both With Insulin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034513	Andere Population
EU-CTR			
(88)	2011-002949-35	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002949-35	Dauer zu kurz
(89)	2007-002474-60	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002474-60	Dauer zu kurz, andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(90)	2009-015816-17	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015816-17	Andere Intervention
(91)	2009-011672-29	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011672-29	Andere Population
(92)	2008-008306-43	A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008306-43	Andere Population
(93)	2009-015721-36	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015721-36	Andere Population
(94)	2009-011399-31	BEGIN™: EASY PM: A trial comparing the efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011399-31	Andere Intervention
(95)	2008-005777-35	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005777-35	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(96)	2009-012923-27	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012923-27	Andere Population
(97)	2010-021560-15	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021560-15	Andere Intervention
(98)	2008-005776-27	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005776-27	Andere Intervention
(99)	2010-022304-50	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022304-50	Andere Intervention
(100)	2009-011398-33	BEGIN™: EASY AM A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011398-33	Andere Intervention
(101)	2009-010662-28	A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010662-28	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(102)	2009-015754-38	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015754-38	Andere Intervention
(103)	2008-005774-13	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 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005774-13	Andere Population
(104)	2010-022337-29	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022337-29	Andere Intervention
(105)	2011-002336-72	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002336-72	Andere Intervention
(106)	2009-015839-33	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015839-33	Andere Intervention
(107)	2007-002462-35	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002462-35	Dauer zu kurz

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(108)	2011-003148-39	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003148-39	Andere Population
(109)	2012-000140-97	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000140-97	Andere Intervention
(110)	2009-016779-31	A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016779-31	Andere Population
(111)	2012-000209-63	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000209-63	Andere Intervention
(112)	2012-004413-14	A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004413-14	Andere Intervention
(113)	2012-002346-20	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002346-20	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(114)	2011-001493-25	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001493-25	Andere Intervention
(115)	2009-015755-24	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015755-24	Andere Population
(116)	2012-000373-23	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000373-23	Andere Intervention
(117)	2011-004665-32	The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004665-32	Andere Intervention
(118)	2011-001712-61	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001712-61	Andere Intervention
(119)	2012-003566-41	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003566-41	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(120)	2007-002476-33	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 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002476-33	Dauer zu kurz
(121)	2009-011271-78	A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011271-78	Andere Intervention
(122)	2008-005768-15	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005768-15	Andere Intervention
(123)	2008-005767-34	A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine, both in combination with oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005767-34	Andere Intervention
(124)	2008-005769-71	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005769-71	Andere Population
(125)	2009-013412-13	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013412-13	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(126)	2009-012775-10	A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Add-on Compared to Uptitration of Metformin in Pati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012775-10	Andere Intervention
(127)	2012-002414-39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with MK-3102 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002414-39	Andere Intervention
(128)	2012-002332-85	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002332-85	Andere Intervention
(129)	2009-017814-56	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 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017814-56	Andere Intervention
(130)	2013-002371-17	A trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec versus insulin glargine in subjects with type 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002371-17	Keine Ergebnisse verfügbar
(131)	2013-002878-47	A trial comparing sequential addition of insulin aspart versus further dose increase with insulin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002878-47	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(132)	2013-004631-77	Exercise and Blood Glucose Levels in Patients with Type I Diabetes - a Pilot Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004631-77	Andere Intervention
PharmNet.Bund			
(133)	2012-000373-23 - 4038261	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Andere Intervention
(134)	2012-000140-97 - 4038230	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Andere Intervention
(135)	2011-001712-61 - 4037618	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). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Andere Intervention
(136)	2011-001493-25 - 4037384	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(137)	2010-022337-29 - 4036935	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Andere Intervention
(138)	2009-016779-31 - 4036012	A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes - . PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Andere Population
(139)	2010-021560-15 - 4037035	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Andere Intervention
ICTRP			
(140)	JPRN- UMIN000012458	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). ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012458	Keine RCT
(141)	JPRN- UMIN000012459	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. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012459	Keine RCT
(142)	JPRN- UMIN000012358	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. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012358	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(143)	JPRN-UMIN000012265	The efficacy and safety of insulin degludec in type 2 diabetic patients taking colonoscopy. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012265	Dauer zu kurz, keine RCT
(144)	JPRN-UMIN000012198	The effects of insulin Degludec on glucose fluctuation in patients with type 1 diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012198	Andere Population, keine RCT
(145)	JPRN-UMIN000012199	The effects of insulin Degludec on glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012199	Keine RCT
(146)	NCT01959529	A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01959529	Keine Ergebnisse verfügbar
(147)	JPRN-UMIN000011827	Insulin Degludec versus Glargine Once in Tochi. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011827	Andere Intervention
(148)	JPRN-UMIN000011550	Efficacy and safety of insulin degludec in Japanese type 2 diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011550	Keine RCT
(149)	JPRN-UMIN000011567	The efficacy of a new long-acting insulin degludec in patient with diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011567	Kein Vergleich zur ZVT
(150)	NCT01916174	A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Two Insulin Degludec/Liraglutide Formulations, B5 and V2 in Healthy Subjects. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01916174	Dauer zu kurz

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(151)	JPRN-UMIN000011333	The efficacy of insulin degludec on plasma glucose control in diabetes mellitus. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011333	Keine RCT
(152)	NCT01880736	A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Flexible vs. Fixed Dosing and Simple vs. Stepwise Titration With Once Daily Insulin Degludec in Inadequately Treated Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01880736	Kein Vergleich zur ZVT
(153)	JPRN-UMIN000010893	Investigation of the usefulness of insulin degludec in patients with type 1 diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010893	Andere Population
(154)	JPRN-UMIN000010885	Investigation of efficacy and safety of basal supported oral therapy by alternate-day insulin degludec injection. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010885	Andere Intervention
(155)	JPRN-UMIN000010847	Comparison of Insulin degludec vs. Insulin glargine using continuous glucose monitoring (CGM): Crossover study. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010847	Dauer zu kurz
(156)	NCT01868529	Comparison of Insulin Degludec With Insulin Glargine in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01868529	Andere Population
(157)	NCT01865279	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Explorative Formulation of Insulin Degludec. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01865279	Dauer zu kurz
(158)	NCT01865292	Comparing the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Explorative Formulation of Insulin Degludec With Insulin Glargine in Subjects With Type 1 and Type 2 Diabetes. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01865292	Dauer zu kurz

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(159)	NCT01865305	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. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01865305	Dauer zu kurz
(160)	NCT01865318	Investigation of Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulation of Insulin Degludec in Male Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01865318	Andere Population
(161)	NCT01865331	Safety, Tolerability and Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulations of Insulin Degludec and IDegAsp 50 in Healthy Japanese Subjects. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01865331	Dauer zu kurz
(162)	JPRN-UMIN000010715	Comparison of insulin glargine and insulin degludec in type 2 diabetes by continuous glucose monitoring system. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010715	Dauer zu kurz
(163)	NCT01849289	A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01849289	Andere Intervention
(164)	JPRN-UMIN000010634	Study for the efficacy and appropriate dosing of insulin degludec, an ultra long-acting insulin, in patients with type 1 diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010634	Andere Population
(165)	JPRN-UMIN000010518	Comparison of ultralongacting insulin, glarugine and degludec in type 2 diabetes under basal-bolus insulin treatment. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010518	Dauer zu kurz

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(166)	NCT01835431	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. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01835431	Andere Population
(167)	JPRN-UMIN000010474	Effect of Insulin Degludec versus twice-daily administration of basal insulin in type 1 diabetes assessed by continuous glucose monitoring system. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010474	Andere Population
(168)	EUCTR2012-004413-14-HU	A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus. . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-004413-14-HU	Andere Intervention
(169)	JPRN-UMIN000010447	Comparison of ultralongacting insulin, glargine and degludec in type2 diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010447	Keine Ergebnisse verfügbar
(170)	JPRN-UMIN000010248	Effects of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in basal-bolus treatment in type 2 diabetes assessed by continuous glucose monitoring system. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010248	Keine RCT
(171)	JPRN-UMIN000009627	The comparison of blood glucose profile of diabetic patients who change Insulin Glargine to Insulin Degludec as basal insulin. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009627	Keine RCT
(172)	JPRN-UMIN000009965	Investigation of the difference among long acting insulin products in type 1 diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009965	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(173)	NCT01713530	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. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01713530	Andere Intervention
(174)	NCT01704417	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. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01704417	Andere Population
(175)	EUCTR2012-000209-63-SK	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. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000209-63-SK	Andere Intervention
(176)	EUCTR2011-004665-32-GB	The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004665-32-GB	Andere Intervention
(177)	EUCTR2012-000373-23-DE	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. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000373-23-DE	Andere Intervention
(178)	EUCTR2012-000140-97-DE	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. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000140-97-DE	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(179)	NCT01590836	A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN5401 in Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01590836	Andere Population
(180)	NCT01570751	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. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01570751	Dauer zu kurz
(181)	NCT01569841	A Trial Comparing the Efficacy of Insulin Degludec With Insulin Glargine on Glycaemic Control Using Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569841	Andere Population
(182)	NCT01467414	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01467414	Keine RCT
(183)	EUCTR2011-003148-39-NL	A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003148-39-NL	Andere Population
(184)	NCT01437592	Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Healthy Chinese Subjects. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01437592	Andere Population
(185)	EUCTR2011-001712-61-DE	A trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart and BIAsp 30 in insulin naïve subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001712-61-DE	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(186)	NCT01392573	A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01392573	Andere Intervention
(187)	NCT01364428	Comparison of Two Insulin Degludec Formulations in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01364428	Andere Intervention
(188)	EUCTR2011-001493-25-CZ	A trial, in which subjects with type 2 diabetes, who qualify for treatment intensification, are given insulin degludec and, additionally, either liraglutide or insulin aspart, both in combination with metformin, with the largest meal. The purpose is to compare efficacy and safety of these two treatments. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001493-25-CZ	Andere Intervention
(189)	NCT01319240	Safety and Tolerability of Insulin Degludec/Liraglutide (A3) in Healthy Subjects. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01319240	Dauer zu kurz
(190)	EUCTR2010-022304-50-HU	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. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022304-50-HU	Andere Intervention
(191)	EUCTR2010-021560-15-GB	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. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021560-15-GB	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(192)	EUCTR2009-017814-56-PL	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. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017814-56-PL	Andere Intervention
(193)	EUCTR2010-022337-29-DE	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. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022337-29-DE	Andere Intervention
(194)	NCT01193387	Comparison of Two Identical NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01193387	Andere Population
(195)	NCT01174303	A Trial Investigating the Exposure of NN5401 in Young Adults and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01174303	Andere Population
(196)	NCT01173926	Comparison of the Effect of NN5401 With the Effect of NN1250 and Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01173926	Andere Population
(197)	NCT01154881	A Trial Evaluating the Blood Glucose-lowering Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01154881	Dauer zu kurz
(198)	NCT01151072	A Trial Comparing the Effect of NN1250 After Different Routes of Injection in Healthy Subjects. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01151072	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(199)	NCT01135992	Switching From Insulin Glargine to Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (BEGIN™). ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01135992	Dauer zu kurz
(200)	NCT01135927	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01135927	Andere Population
(201)	NCT01134224	A Trial Investigating the Effect of NN5401 in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01134224	Dauer zu kurz
(202)	NCT01125553	A Comparison Between Two Formulations of NN5401 in Healthy Subjects. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01125553	Andere Population
(203)	NCT01114542	A Trial Evaluating the Effect of NN1250 at Steady State Conditions in Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01114542	Andere Population
(204)	EUCTR2009-015839-33-ES	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 insulina glargina en sujetos con Diabetes tipo 2 - START 1. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015839-33-ES	Andere Intervention
(205)	EUCTR2009-015816-17-IE	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. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015816-17-IE	Andere Intervention
(206)	NCT01076634	Comparison of Two NN1250 Formulations in Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01076634	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(207)	EUCTR2009-015754-38-FR	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. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015754-38-FR	Andere Intervention
(208)	EUCTR2009-015755-24-FR	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. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015755-24-FR	Andere Population
(209)	EUCTR2009-015721-36-FI	An extension trial to NN1250-3585 investigating safety and efficacy of NN1250 compared to insulin detemir in subjects with type 1 diabetes mellitus in a basal/bolus treatment regimen - BEGIN™: BB T1. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015721-36-FI	Andere Population
(210)	NCT01059799	Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01059799	Andere Intervention
(211)	EUCTR2009-016779-31-DE	A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016779-31-DE	Andere Population
(212)	NCT01051102	Effect of NN5401 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01051102	Andere Population
(213)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01046110	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(214)	NCT01043510	The Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes of Different Race and/or Ethnic Origin. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01043510	Dauer zu kurz
(215)	EUCTR2009-012923-27-NO	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. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012923-27-NO	Andere Population
(216)	EUCTR2009-010662-28-IE	A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010662-28-IE	Andere Intervention
(217)	EUCTR2009-011398-33-CZ	BEGIN™: EASY AM A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011398-33-CZ	Andere Intervention
(218)	NCT01006057	A Trial Investigating the NN1250 Concentration-time Curve in Subjects With Various Degrees of Renal Impairment and in Subjects With Normal Renal Function. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01006057	Dauer zu kurz
(219)	NCT01002768	Comparison of Hypoglycaemic Response Between NN1250 and Insulin Glargine in Type 1 Diabetics. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01002768	Andere Population
(220)	EUCTR2009-013412-13-GB	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. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013412-13-GB	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(221)	EUCTR2009-011399-31-NL	BEGIN™: EASY PM A trial comparing the efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011399-31-NL	Andere Intervention
(222)	NCT00992537	Comparison of the Effect of NN5401 With the Effect of NN1250 and Insulin Aspart in Type 1 Diabetics . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00992537	Andere Population
(223)	NCT00993096	Investigation of the Response Relationship of NN5401 in Type 1 Diabetics. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00993096	Andere Population
(224)	EUCTR2009-011672-29-FI	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 . ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011672-29-FI	Andere Population
(225)	NCT00983021	Safety and Tolerability of NN9068 in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00983021	Dauer zu kurz
(226)	NCT00976326	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. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00976326	Dauer zu kurz
(227)	NCT00966368	Comparison of Two NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00966368	Dauer zu kurz
(228)	NCT00964418	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Young and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00964418	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(229)	NCT00964964	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. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00964964	Andere Population
(230)	NCT00961324	A Trial Investigating the Within-subject Variability of NN1250 in Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00961324	Andere Population
(231)	EUCTR2008-008306-43-DE	A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-008306-43-DE	Andere Population
(232)	EUCTR2008-005767-34-SE	A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine, both in combination with oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005767-34-SE	Andere Intervention
(233)	EUCTR2009-011271-78-AT	A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011271-78-AT	Andere Intervention
(234)	EUCTR2008-005769-71-GB	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. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005769-71-GB	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(235)	EUCTR2008-005768-15-SE	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. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005768-15-SE	Andere Intervention
(236)	EUCTR2008-005777-35-DE	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. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005777-35-DE	Andere Intervention
(237)	EUCTR2008-005774-13-GB	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 . ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005774-13-GB	Andere Population
(238)	EUCTR2008-005776-27-CZ	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 . ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005776-27-CZ	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(239)	NCT00841087	Comparison of NN1250 Versus Insulin Detemir, Both Combined With Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00841087	Andere Population
(240)	NCT00611884	Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00611884	Dauer zu kurz
(241)	EUCTR2007-002476-33-ES	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. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-002476-33-ES	Dauer zu kurz
(242)	EUCTR2007-002462-35-DE	No Public Title. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx	Dauer zu kurz
(243)	EUCTR2007-002474-60-DE	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. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-002474-60-DE	Andere Population
(244)	EUCTR2007-000497-23-GB	Do sulphonylureas preserve cortical function during hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and hypoglycaemia unawareness? - Do Sulphonylureas preserve cortical function during hypoglycaemia? ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-000497-23-GB	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(245)	EUCTR2013-002878-47-ES	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. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002878-47-ES	Andere Intervention
(246)	EUCTR2013-004631-77-AT	Exercise and blood glucose levels in patients with type I Diabetes ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004631-77-AT	Andere Population
(247)	NCT00842361	Comparison of NN5401 Versus Biphasic Insulin Aspart 30 on a Twice Daily Regimen in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00842361	Dauer zu kurz
(248)	NCT01059812	A Pan Asian Trial Comparing Efficacy and Safety of NN5401 and Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01059812	Andere Intervention
(249)	NCT01272193	Comparison of NN5401 With Insulin Glargine in Insulin Naive Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01272193	Andere Intervention
(250)	NCT01984372	Post-marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Long-term Use With Tresiba®. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01984372	Keine RCT
(251)	NCT02030600	A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, Both in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02030600	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(252)	NCT02034513	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. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02034513	Andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche für weitere Untersuchungen durchgeführt.

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 4-28 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 4-28 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-28 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3668

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei verschiedenen Dosierungen von IDeg oder IGLar mit oder ohne Kombination von oralen Antidiabetika (OAD) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III, 26-wöchige, randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, multinationale, dreiarmlige, Treat-to-Target-Studie (Zuteilungsverhältnis 1:1:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ungarn: Aktualisierung der Patienteninformation/Einwilligungserklärung entsprechend Protokoll Version 3.0 bezüglich der Meldung einer Schwangerschaft eines Partners von Studienteilnehmern und des Wortlautes für die Anforderungen an männliche Verhütung.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Weibliche oder männliche Patienten ≥ 18 Jahre mit klinisch diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 ≥ 6 Monate - Laufende Behandlung: OAD Basalinsulin oder Kombination aus beiden zugelassene OAD sind: <ul style="list-style-type: none"> a. Metformin b. Insulin freisetzende Medikamente (Sulfonylharnstoffe (SU) oder Glinide) c. Pioglitazon mit unveränderter Dosis in den letzten drei Monaten vor der 1. Visite mit den Mindestdosen: <ul style="list-style-type: none"> o Metformin-Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit mindestens 1000 mg maximal 1500 mg täglich o Insulin freisetzende Medikamente wie SU oder Glinide mit mindestens der Hälfte der täglichen Maximaldosis nach Länderzulassung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Pioglitazon mit einer unveränderten Dosis innerhalb der letzten drei Monate, mindestens die Hälfte der täglichen Maximaldosis nach Länderzulassung oder der tolerierten Maximaldosis - HbA_{1c}: OAD-Patienten von 7–11% (einschließlich), Basalinsulin-Patienten ±OAD von einschließlich 7–10% (nach Zentrallaboranalyse) - BMI von ≤40 kg/m² - Einhaltung der nach Protokoll geforderten Blutzuckerselbstkontrolle (Self-measured Plasma Glucose, SMPG) Profile - Schriftliche Einverständniserklärung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Exenatid, Liraglutid), Rosiglitazon, DPP-IV-Inhibitoren oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren innerhalb der letzten drei Monate vor der 1. Visite - Absehbare Änderung der Begleitmedikation, die den Glucosestoffwechsel erheblich stören würden (Betablocker, Corticosteroide, MAO-Inhibitoren) - Kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular Disease, CVD) innerhalb der letzten 6 Monate vor der 1. Visite wie: Schlaganfall, dekompensierte Herzinsuffizienz nach NYHA Kategorie III oder IV; myokardialer Infarkt; instabile Angina pectoris; arterieller koronarer Bypass oder Angioplastie - Unkontrollierter oder unbehandelter schwerer Bluthochdruck (systolischer Blutdruck >180 mmHg oder diastolischer >100 mmHg) - Eingeschränkte Leberfunktion (ALAT ≥2.5x Obergrenze des Normbereichs [upper limit of normal, ULN]) - Eingeschränkte Nierenfunktion mit einem Serum-Kreatininwert von ≥125 µmol/l für Männer und ≥110 µmol/l für Frauen oder übereinstimmend mit der Länderzulassung für den Metformingebrauch - Wiederholte schwere Hypoglykämien (mehr als ein Ereignis während der letzten 12 Monate) oder fehlende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hypoglykämiewahrnehmung, die vom Prüfarzt festgestellt wurde oder Hospitalisierung für diabetische Ketoazidose während der letzten 6 Monate</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die eine Behandlung erfordert - Schwangere oder stillende Frauen; Frauen, die versuchen schwanger zu werden oder nicht ausreichende Kontrazeptiva verwenden - Krebs oder Krebs-Vorerkrankungen (außer Basalzellen- oder squamöser Hautkrebs) - Alle klinisch signifikanten Erkrankungen (außer Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2), die nach der Meinung des Prüfarztes die Versuchsergebnisse beeinträchtigen könnten - Mentale Unfähigkeit, psychische Erkrankungen, Unwillen oder Sprachbarrieren, die ein angemessenes Verstehen ausschließen (auch Personen, die nicht fähig sind, zu lesen und zu schreiben) - Frühere Teilnahme an dieser Studie (Teilnahme war als Randomisierung definiert) - Eventuelle Allergien auf eine der Studieninterventionen - Einnahme eines sich in der Forschung befindenden anderen Medikaments innerhalb eines Monats vor der 1. Visite - Blutabnahme oder Teilnahme an anderen Studien innerhalb eines Monats vor der 1. Visite - Missbrauch von Alkohol, Betäubungsmitteln oder illegalen Drogen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>26-wöchige multizentrische, kontrollierte, randomisierte, dreiarmige, offene Vergleichsgruppen -Studie, die an 69 Zentren in 14 Ländern durchgeführt wurde.</p> <p>3 Zentren in Ungarn 1 Zentrum in Mazedonien 3 Zentren in Serbien 7 Zentren in Finnland 6 Zentren in Norwegen 6 Zentren im UK 4 Zentren in Argentinien 2 Zentren in Mexiko</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3 Zentren in Südafrika 10 Zentren in Indien 5 Zentren in Malaysia 3 Zentren in Taiwan 8 Zentren in Russland 8 Zentren in Israel
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>IDeg FF±OAD: IDeg, 1x täglich, 4x abends und 3x morgens pro Woche (in einem Intervall von etwa 8-40 h zwischen den Dosen)</p> <p>IDeg±OAD: IDeg, 1x täglich, zum Abendessen</p> <p>IGlar±OAD: IGlar, 1x täglich, nach Länderzulassung</p> <p>(Zugelassene OAD waren Metformin, SU, Glinide oder Pioglitazon mit einer seit 3 Monaten unveränderten Dosis)</p> <p>Mit OAD behandelte Patienten führten ihre OAD-Therapie fort (stabile Dosis wie vor der Randomisierung). Diese Therapie sollte während der Behandlungsphase nicht geändert werden (außer aus Sicherheitsgründen).</p> <p>Nach 26-wöchiger Behandlung gab es eine Follow up-Phase von einer Woche und eine Behandlung mit NPH-Insulin</p> <p>Alle Insulin-Injektionen wurden subkutan mit Pens verabreicht.</p> <p>Insulin-naïve Patienten starteten mit 10 E IDeg oder IGlar.</p> <p>Bei vorheriger Therapie mit 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde die Anzahl der Einheiten beibehalten.</p> <p>Bei vorheriger Therapie mit mehr als 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde bei IGlar die Dosis um 20-30% reduziert, bei IDeg wurde die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert.</p> <p>Die Insulindosis (IDeg oder IGlar) wurde angepasst an die Durchschnittswerte der Nüchternplasmaglucoese (vor dem Frühstück, gemessen an drei aneinander folgenden Tagen) entsprechend folgendem Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <5,0 mmol/l (<90 mg/dl) => keine Anpassung - <7,0 mmol/l (<126 mg/dl) => +2 E - <8,0 mmol/l (<144 mg/dl) => +4 E - <9,0 mmol/l (<162 mg/dl) => +6 E - ≥9,0 mmol/l (≥162 mg/dl) => +8 E - <3,1 mmol/l (<56 mg/dl) ohne

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>offensichtliche Erklärung => -4 E (bei einer bisherigen Dosis >45 E wird eine Reduktion um 10% empfohlen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - <3,9 mmol/l (<70 mg/dl) ohne offensichtliche Erklärung => -2 E (bei einer bisherigen Dosis >45 E wird eine Reduktion um 5% empfohlen)
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäres Ziel:</u> Bestätigung der Wirksamkeit von IDeg FF±OAD für die glykämische Kontrolle bezüglich der Änderung des HbA_{1c} nach 26-wöchiger Behandlung, indem die Behandlung mit IDeg+OAD und IGl+OAD mit einem Nichtunterlegenheitslimit von 0,4% und bei Bestätigung der Nichtunterlegenheit mit einem Überlegenheitslimit von 0% verglichen wurde.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Behandlungswochen wurde herangezogen um die Wirksamkeit der IDeg FF±OAD und IDeg±OAD vergleichen zu können. Der Vergleich der 3 Behandlungsgruppen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit bezieht sich auf folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit der Zielwerterreichung für HbA_{1c} (HbA_{1c}-Zielwert nach American Diabetes Association (ADA) <7%, HbA_{1c}-Zielwert nach International Diabetes Federation (IDF) ≤6,5%) - Häufigkeit der Zielwerterreichung für HbA_{1c} ohne Hypoglykämien - Nüchternplasmaglucoese (NPG) gemessen in einem Zentrallabor - Hypoglykämien - 9-Punkt SMPG Profil - Zunahme der prandialen Plasmaglucoese (Plasmaglucoese, PG) - SMPG zur Anpassung der Dosierung - Glucoseprofil (als kontinuierliche Blutzuckermessung[continuous glucose monitoring, CGM] in einer Subgruppe - Insulindosis - Körpergewicht - Unerwünschte Ereignisse - Klinische und Laborbewertungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Insulin-Antikörper - Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der Stichprobenumfang der Studie basiert auf dem primären Ziel der Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% zwischen IDeg FF±OAD und IGlax±OAD durch die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert nach 26 Wochen Behandlung.</p> <p>Der Hypothesentest für die Nichtunterlegenheitsgrenze lautet: $H_0: D > 0,4\%$ vs. $H_1: D \leq 0,4\%$</p> <p>Die Nullhypothese wurde fallen gelassen und die Nichtunterlegenheit bestätigt, wenn unter Annahme eines 95%-Konfidenzintervalls der Mittelwert der HbA_{1c}-Behandlungsdifferenz kleiner oder gleich 0,4% war.</p> <p>Dies ist gleichbedeutend mit einem einseitigen Test mit 2,5%.</p> <p>Die Fallzahl wurde mit Hilfe der t-Statistik unter der Annahme von zwei einseitigen Tests mit 2,5% bestimmt und einer Behandlungsdifferenz von 0 ($D=0\%$), basierend auf den Erfahrungen aus früheren Phase-III-Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und einer Insulinbehandlung eine Standardabweichung von 1,3% durch eine konservativen Schätzung berechnet und verwendet.</p> <p>Da es sich um eine Nichtunterlegenheits-Studie handelte und die Fallzahl mit mindestens 85% des PP-Sets bestimmt wurde und aus der Erfahrung mit Phase-III-Studien 5-25% der behandelten randomisierten Probanden ausgeschlossen wurden, wurde in der Berechnung eine Schätzung von 15% verwendet und ein Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 eingehalten.</p> <p>Daher wurde mit einer 85% Power eine Fallzahl von 675 zu randomisierenden Patienten im PP-Analyse Set berechnet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mit Hilfe von IV/WRS vorgenommen (1:1:1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde nach Vorbehandlung stratifiziert (Basalinsulin, OAD, Basalinsulin+OAD)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	s. o.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht berichtet. IV/WRS wurde zur Durchführung des Screenings, der Randomisierung, für die Berichterstattung von Screening-Versagern und Abbrüchen, Zuweisung der Studienmedikation, Dokumentation der Studienmedikation und Studienbeendigung verwendet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patienten; die statistische Evaluation des FAS folgte nach dem ITT-Prinzip.</p> <p>Intention-to-Treat (ITT): Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten hatten (wie randomisiert).</p> <p>Per Protocol (PP): Alle Patienten ohne gravierende Protokollabweichungen die den primären Endpunkt beeinflusst haben könnten, die mindestens 12 Wochen behandelt wurden, mit einer validen Erhebung des primären Endpunktes (wie behandelt).</p> <p>Safety Analysis Set (SAS): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbehandlung erhielten (wie behandelt).</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Für den primären Endpunkt (Veränderung vom Ausgangswert des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen Behandlung) wurde mit Hilfe der ANOVA-Methode, antidiabetischen Therapie beim Screening, mit den fixen Variablen Geschlecht und Region, und Alter und HbA_{1c}-Ausgangswert als Kovariaten behandelt.</p> <p>Die antidiabetische Therapie erfolgte in 5 möglichen Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OAD Monotherapie (Metformin, SU oder Pioglitazon) - Kombinationstherapie aus 2 OAD - Kombinationstherapie aus 3 OAD - Basalinsulin als Monotherapie - Basalinsulin mit mindestens einem OAD <p>Das Modell wurde auf alle Behandlungsgruppen angewendet, um einen relevanten Unterschied schätzen zu können.</p> <p>Für den Vergleich IDeg FF±OAD und IGLar±OAD wird eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% und ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall angewendet oder der p-Wert eines einseitigen Tests von</p> <p>$H_0: D > 0,4\%$ vs. $H_1: D \leq 0,4\%$</p> <p>kleiner gleich 2,5% ist.</p> <p>D ist die Mittelwertdifferenz nach der Behandlung zwischen IDeg FF±OAD und IGLar±OAD.</p> <p>Die Überlegenheit von IDeg FF wird mit $D=0\%$ bestätigt. Die Analyse, die mit FAS durchgeführt wurde, unterstützt auch das PP-Analyse Set.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
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	s. Flow-chart 946 Patienten wurden gescreent 687 Patienten wurden randomisiert <u>IDeg FF:</u> 229 Patienten randomisiert 203 Patienten beendeten die Studie 229 Patienten FAS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		211 Patienten PP <u>IDeg:</u> 228 Patienten randomisiert 204 Patienten beendeten die Studie 228 Patienten FAS 207 Patienten PP <u>IGlar:</u> 230 Patienten randomisiert 203 Patienten beendeten die Studie 230 Patienten FAS 210 Patienten PP
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Flow-chart 77 Patienten gesamt <u>IDeg FF:</u> 26 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n=2) Fehlende Wirksamkeit (n=2) Protokollverletzung (n=3) Ausschlusskriterien (n=5) Weitere Gründe (n=14) <u>IDeg:</u> 24 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n=1) Fehlende Wirksamkeit (n=2) Protokollverletzung (n=3) Ausschlusskriterien (n=4) Weitere Gründe (n=14) <u>IGlar:</u> 27 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n=2) Fehlende Wirksamkeit (n=1) Protokollverletzung (n=3) Ausschlusskriterien (n=4) Weitere Gründe (n=17)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde vom 30. November 2009 bis 6. September 2010 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		
ADA: American Diabetes Association; ALAT: Alanine Aminotransferase; ANOVA: Analysis of Variance; BMI: Body-Mass-Index; CGM: Continuous Glucose Monitoring; DPP-IV: Dipeptylpeptidase-IV; E: Einheit; FAS: Full analysis set; FF: Fixed Flexible; GLP-1: Glucagon-like peptide-1; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IGLar: Insulin glargin; IDF: International Diabetes Federation; ITT: Intention to treat; IV/WRS: Interactive Voice/Web response System;		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	MAO: Monoamine Oxidase; NPH: Neutral Protamine Hagedorn; NYHA: New York Heart Association; OAD: Orale Antidiabetika Drugs; PP: Per Protocol; PRO: Patient reported Outcome; SAS: Safety Analysis Set; SMPG: Self measured Plasma Glucose; SU: Sulfonylurea; NPG: Nüchternplasmaglukose	

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

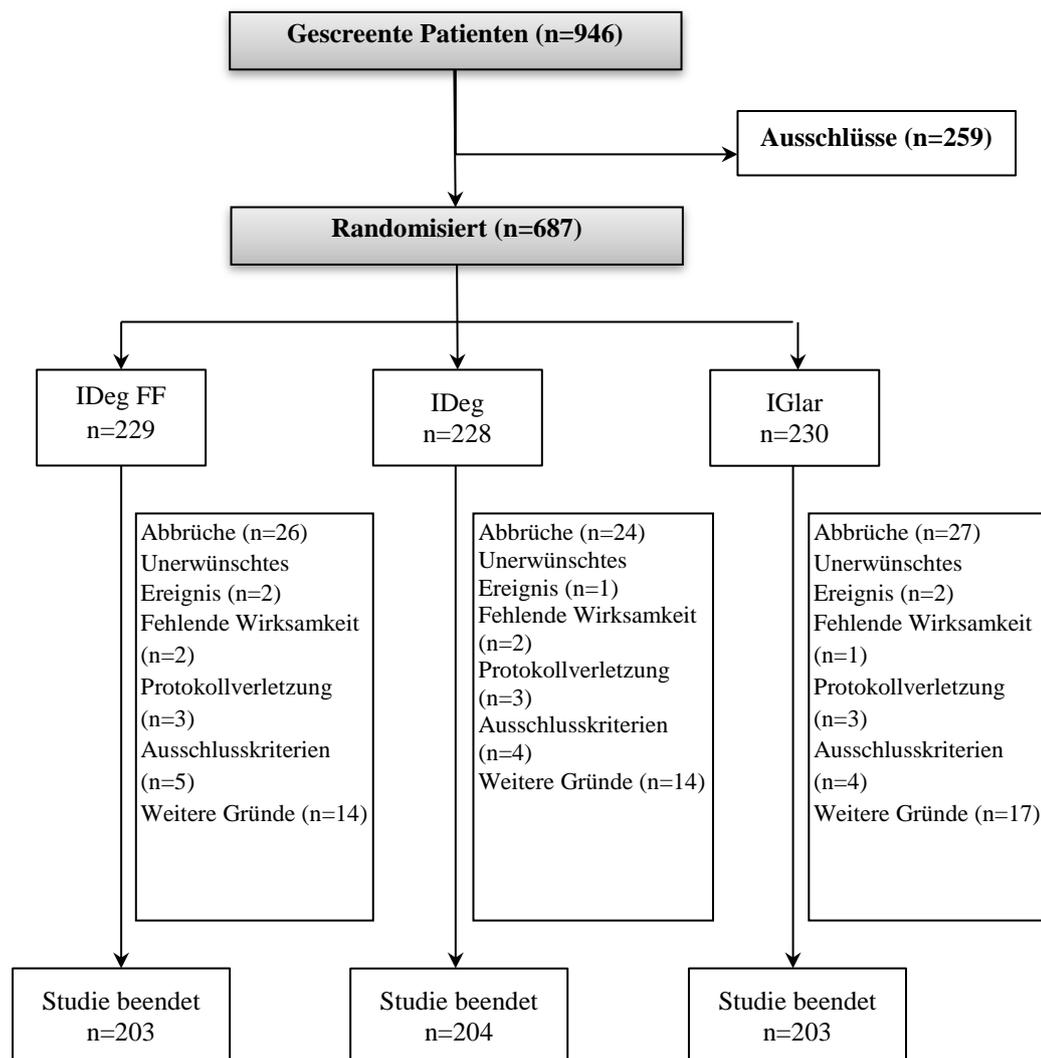


Abbildung 4-3: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3668

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.

Nicht zutreffend, da keine Daten dargestellt werden.

Tabelle 4-29 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: 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 zu 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:
