

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec (Tresiba[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4B

*Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei
Erwachsenen in Kombination
mit oralen Antidiabetika*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.04.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	26
4.2.3 Informationsbeschaffung	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	87
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	88
4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – RCT	89
4.3.1.3.2 Änderung des HbA _{1c} -Wertes – RCT.....	92
4.3.1.3.3 Hypoglykämien – RCT	96
4.3.1.3.4 Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA _{1c} -Wertes und der Hypoglykämien – RCT	103
4.3.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT	105

4.3.1.3.6	Lebensqualität mittels SF-36 – RCT.....	111
4.3.1.3.7	Subgruppenanalysen – RCT.....	123
4.3.1.3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	124
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	127
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	127
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	127
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	127
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	128
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	128
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	130
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	131
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	131
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	131
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	132
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	132
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	133
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	134
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	134
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	134
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	134
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	134
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	135
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	135
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	136
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	136
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	137
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	150
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	150
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	150
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	150
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	151
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	151
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	152
4.7	Referenzliste.....	153
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	163
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	168
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	170
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	171

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 206
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 244

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit	23
Tabelle 4-2: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin degludec	29
Tabelle 4-3: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin glargin.....	30
Tabelle 4-4: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin detemir.....	30
Tabelle 4-5: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für lang wirkendes Humaninsulin (NPH)	30
Tabelle 4-6: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Metformin	31
Tabelle 4-7: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Glimepirid	31
Tabelle 4-8: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Sitagliptin	32
Tabelle 4-9: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	35
Tabelle 4-10: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage (25)	41
Tabelle 4-11: Hypoglykämie-Definitionen in Novo Nordisk-Studien und in IQWiG-Bewertungen im Vergleich mit den Definitionen der ADA/Endocrine Society	46
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Demografie/ Diabetes Vorerkrankung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Ethnizität)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ethnische Zugehörigkeit) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Region) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80

Tabelle 4-22: Patientenzahlen der randomisierten kontrollierten Phase und der Verlängerungsphase der NN1250-3579 Studie im Vergleich.....	82
Tabelle 4-23: Vergleich der Patientencharakteristika der Studien für Anwendungsgebiet B und des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK.....	86
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtmortalität	90
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NN1250-3668 mit flexibler Dosierung)	91
Tabelle 4-30: Operationalisierung der Änderung des HbA _{1c} -Wertes	93
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des HbA _{1c} -Wertes.....	94
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Änderung des HbA _{1c} -Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Änderung des HbA _{1c} -Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NN1250-3668 mit flexibler Dosierung).....	95
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Hypoglykämien	97
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NN1250-3668 mit flexibler Dosierung)	101
Tabelle 4-38: Operationalisierung der gemeinsamen Betrachtung des HbA _{1c} -Wertes und der Hypoglykämien	103
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gemeinsame Betrachtung HbA _{1c} und Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-40: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-41: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	106
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-43: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NN1250-3668 mit flexibler Dosierung)	110
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Lebensqualität	112
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-47: Ergebnisse für psychisches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Subscore Vitalität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Subscore soziale Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Subscore emotionale Rollenfunktion (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Subscore psychische Gesundheit (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-52: Ergebnisse für körperliches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Subscore körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Subscore körperliche Rollenfunktion (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Subscore körperliche Schmerzen (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Subscore allgemeine Gesundheit (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-57: Ergebnisse für psychisches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NN1250-3668 mit flexibler Dosierung).....	120
Tabelle 4-58: Ergebnisse für körperliches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NN1250-3668 mit flexibler Dosierung).....	121
Tabelle 4-59: Übersicht der p-Werte der jeweiligen Interaktionsparameter	123
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	128
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	128
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	129
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	129
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	130
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	132

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	132
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	133
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	135
Tabelle 4-69: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit	147
Tabelle 4-70: Vergleich der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien (FAS) und des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK.....	149
Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	150
Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3579.....	207
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3586.....	216
Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3668	225
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3672.....	235
Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3579.....	245
Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3586.....	254
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3668.....	263
Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3672.....	272

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	92
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	96
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	102
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	105
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	111
Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	122
Abbildung 8: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3579.....	215
Abbildung 9: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3586.....	224
Abbildung 10: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3668.....	234
Abbildung 11: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3672.....	243

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ALAT	Alanine Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
BMI	Body Mass Index
BOT	Basal unterstützte orale Therapie
BZ	Blutzucker
CDA	Canadian Diabetes Association
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting
CVD	Cardiovascular Disease
DE	Dosierungseinheit
DiabMedSat	Diabetes Medication Satisfaction
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMP	Disease-Management-Programm
DPM	Diabetes Productivity Measure
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
E	Einheit
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Gemeinschaft
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
Flex	Flexible Dosierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HAAF	Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin

Abkürzung	Bedeutung
HG	Hypoglykämie
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDeg	Insulin degludec
IDF	International Diabetes Federation
IGlar	Insulin glargin
IPD	Individual Patient Data
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IV/WRS	Interactive Voice / Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carries Forward
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MAO	Monoamine Oxidase
MAR	Missing At Random
MESI	Medical Events of Special Interest
Met	Metformin
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
NPG	Nüchternplasmagluose
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
OD	Once Daily (1x täglich)
OR	Odds Ratio
PP	Per Protocol
PPG	Pre-plasma Glucose
PRO	Patient Reported Outcome
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Rate Ratio

Abkürzung	Bedeutung
s. c.	subkutan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36	Short Form Health Survey-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMPG	Self-Monitored Plasma Glucose
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SU	Sulfonylharnstoffe
SUE	Schwere unerwünschte Ereignisse
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRIM-D	Treatment Related Impact Measure for Diabetes
TZD	Thiazolidindion
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ist für die Intervention Insulin degludec (1x täglich) in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (Patientenpopulation), basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen), im Vergleich zu lang wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloge) in Kombination mit OAD (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 B 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 bibliographischen 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 Kombination mit OAD 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) mit oder ohne OAD.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Anwendungsgebiet B Humaninsulin mit Metformin festgelegt.

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

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienberichten.

Nach Definition der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene nach zuvor festgelegten Kriterien. Auf Studienebene wurden hier unter anderem die Aspekte Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten und des Behandlers sowie Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung berücksichtigt. Auf Endpunktebene wurden Aspekte wie Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte (Behandlung fehlender Werte und Drop-outs) in die Beurteilung einbezogen. Gemäß der Dossievorlage wurden die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien tabellarisch zusammengefasst. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

Für die Gegenüberstellung der Behandlungsarme auf Endpunktebene wurde, sofern vorhanden, auf Effektschätzer aus den Studienberichten zurückgegriffen. Dabei wurden für

kontinuierliche Variablen (Änderung des HbA_{1c}-Wertes, Lebensqualität mittels SF-36) adjustierte Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten sowie Mittelwertdifferenzen (MWD) zwischen den Behandlungsgruppen aus ANOVA-Modellen geschätzt. Für den Endpunkt Hypoglykämien wurde der Behandlungseffekt durch das Rate Ratio (RR) (bzw. Odds Ratio (OR)) aus negativ-binomialen (bzw. logistischem) Regressionsmodell angegeben. Für dichotome Endpunkte, zu denen im Studienbericht keine konfirmatorischen Analysen geplant waren, wurde der Therapieeffekt anhand des OR zusammengefasst (verwendete Software: RevMan, Version 5). Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Wenn zwei oder mehr Zellen eine 0 aufwiesen, wurden keine Schätzer berechnet. Grundsätzlich wurde zu jedem Effektschätzer das 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Für die Bewertung möglicher Subgruppeneffekte zu der/den im Anwendungsgebiet liegenden Studie(n) werden die Daten einer zuvor geplanten Meta-Analyse herangezogen. Darin wurden die Endpunkte Änderung des HbA_{1c}-Wertes und bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht) jeweils in den Subgruppen der Variablen Geschlecht (männlich / weiblich) und Alter (18-65 Jahre / >65-75 Jahre / >75 Jahre) betrachtet. Es werden die p-Werte zu den Interaktionsparametern zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppenfaktor in dem für die Analyse des jeweiligen Endpunktes verwendeten Modell (Änderung des HbA_{1c}-Wertes: ANCOVA-Modell; bestätigte Hypoglykämien: negativ-binomiales Regressionsmodell) dargestellt und analysiert.

Zur meta-analytischen Auswertung der Ergebnisse liegt eine aktuell publizierte, zuvor geplante Meta-Analyse von Ratner et al. vor. Die quantitative Zusammenfassung erfolgt als Meta-Analyse individueller Patientendaten (Individual Patient Data, IPD) jeder einbezogenen Studie. Primärer Endpunkt dieser IPD-Analyse waren die bestätigten Hypoglykämien (Tag und Nacht). Nächtliche bestätigte Episoden (von 00:01 bis 05:59 Uhr) sowie schwere Hypoglykämien, als Teilmenge aller bestätigten Episoden, wurden separat ausgewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Für das Anwendungsgebiet B, Insulin degludec in Kombination mit OAD, wurden in der Informationsbeschaffung vier passende, direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (lang wirkendes Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) in Kombination mit OAD) vergleichende RCT identifiziert:

- RCT NN1250-3579 (BEGIN[®] Once Long) mit Verlängerung NN1250-3643
- RCT NN1250-3586 (BEGIN[®] Once Asia)

- RCT NN1250-3668 (BEGIN[®] FLEX T2D)
- RCT NN1250-3672 (BEGIN[®] LOW VOLUME)

Nach der 52-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase der Studie NN1250-3579 konnten die Patienten an einer 52-wöchigen Verlängerungsphase teilnehmen (Studie NN1250-3643). Da es den Patienten nach der randomisierten Phase freigestellt war, die zugeteilte Behandlung weiterzuführen oder die Studie und die Behandlung zu beenden, und der Anteil der Patienten, die an der Verlängerungsphase (NN1250-3643) teilgenommen haben, in den Behandlungsgruppen zwischen 68% und 71% lag, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase ein hohes Verzerrungspotenzial auf und können aufgrund eines hohen Nichtberücksichtigungsanteils für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Daher wurden nur die Ergebnisse der 52-wöchigen Phase (NN1250-3579) für die Nutzenbewertung für Insulin degludec im Anwendungsgebiet B herangezogen.

Die vier im Anwendungsgebiet B für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 entstammen dem von Novo Nordisk durchgeführten globalen Phase-IIIa-Programm, daher unterscheiden sich die jeweiligen Studien im Design nur geringfügig. Das Ziel der Studien war es, die Wirksamkeit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit oder ohne OAD, bezüglich der Kontrolle der Glykämie (Veränderung des HbA_{1c} gegenüber Studienbeginn) bis zum Ende der Behandlungszeit zu bestätigen. Primäres Ziel der Studien war nicht die Erhebung von kardiovaskulären Endpunkten.

Die eingeschlossenen Studien vergleichen Insulin degludec+OAD mit dem Insulinanalogon Insulin glargin+OAD. Die Ergebnisse für Insulin glargin+OAD sind auch auf Humaninsulin übertragbar, da in einer systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration keine klinisch relevanten Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit zwischen lang wirkenden Insulinanaloga und lang wirkendem Humaninsulin gefunden wurden.

Das Design der vier Studien wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 festgelegt. Es handelt sich um RCT mit zweiarmigem (NN1250-3579, NN1250-3586, und NN1250-3672) bzw. dreiarbigem (NN1250-3668), parallelem und offenem Studiendesign. Für die Studien war eine offene Behandlung vorgesehen, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterscheidbar waren. Ein verblindetes Design wäre nur durch die folgenden beiden Ansätze anwendbar gewesen: Ein Double-Dummy-Prinzip oder der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens). Beide Möglichkeiten hätten zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

Alle vier Studien waren als Treat-to-Target-Design geplant worden, um Insulinprodukte vergleichen zu können. Dabei wird der Nüchternblutzucker auf ein präspezifiziertes Ziel titriert, um bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle die Sicherheitsprofile vergleichen zu

können. Die FDA Guideline zur Entwicklung von Insulinprodukten definiert: „Test- und Vergleichsgruppe sollen zu gleichen Zielen titriert werden. Gleiche glykämische Kontrolle (Test auf Nichtunterlegenheit zur Referenz) soll erreicht werden, damit Vergleiche zwischen den Gruppen bezüglich Frequenz und Schwere der Hypoglykämien in abschließenden Risk-Benefit Evaluierungen möglich werden.“

Der primäre Endpunkt war jeweils die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zu Studienende gegenüber dem Ausgangswert. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte waren Gesamtmortalität, Hypoglykämien, die gemeinsame Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und Hypoglykämien, UE sowie die Lebensqualität (anhand des Fragebogens SF-36).

Die drei zweiarmigen Studien (NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672) verglichen Insulin degludec und Insulin glargin, jeweils in Kombination mit OAD und mit festen Injektionszeitpunkten.

Eine weitere in Anwendungsgebiet B liegende Studie (NN1250-3668) enthielt folgende drei Studienarme, jeweils in Kombination mit oder ohne OAD: Insulin degludec mit flexiblen Injektionszeitpunkten (Insulin degludec Flex, IDeg Flex, Intervalle von etwa 8-40h zwischen den Dosen), und je einen Arm Insulin degludec (IDeg OD) und Insulin glargin (IGlar OD) mit festen Injektionszeitpunkten. Dabei wurde der IDeg Flex-Arm mit flexibler Injektion mit den Armen IDeg OD und IGlar OD mit jeweils festen Injektionszeitpunkten analytisch verglichen. Eine statistische Gegenüberstellung zwischen den beiden Studienarmen IDeg OD und IGlar OD mit festen Injektionszeitpunkten war, im Gegensatz zu den drei oben genannten Studien, in dieser Studie nicht geplant, weshalb die Ergebnisse in 4.3.1.3 immer separat dargestellt werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse mit der Evidenzklasse Ib der RCT NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 für die Nutzenbewertung aufgeführt.

Verlängerung des Überlebens

Gesamtmortalität: Bezüglich der Gesamtmortalität zeigen die Ergebnisse der vier eingeschlossenen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Änderung des HbA_{1c}-Wertes: Insulin degludec und Insulin glargin senkten den HbA_{1c}-Wert von Beginn bis zum Ende der Studien und keine der beiden Behandlungen war unterlegen. Damit wurde das primäre Ziel der Studien erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den zweiarmigen Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,09 [-0,04;0,22]; 0,11 [-0,03;0,24] bzw. 0,04 [-0,11;0,19]). In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 wurden anhand der MWD [95%-KI] keine signifikanten Unterschiede zwischen IDeg Flex und IDeg OD (-0,13 [-0,29;0,03]) sowie zwischen IDeg Flex und IGlar OD (0,04 [-0,12;0,20]) festgestellt.

Alle vier Studien waren als Treat-to-Target-Design geplant worden. Aufgrund dieses Studiendesigns war nicht mit einem Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen.

Kardiovaskuläre Ereignisse: Bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) wurden in allen eingeschlossenen Studien als UE von speziellem Interesse betrachtet. Diese wurden im Rahmen der Sicherheitsdaten betrachtet. In keiner der vier betrachteten Studien zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Insulin degludec- und der Insulin glargin-Behandlung.

Für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ ergaben sich keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen Behandlung und Alter bzw. zwischen Behandlung und Geschlecht.

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in allen vier Studien anhand des SF-36 erhoben.

Die Ergebnisse zur Lebensqualität bezüglich der Domäne psychisches Wohlbefinden aus dem Fragebogen SF-36 zeigten im Gesamtergebnis über alle vier Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen der Insulin degludec- und der Insulin glargin-Behandlung. Für den Subscore Vitalität zeigte sich in der Studie NN1250-3672 ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (MWD [95%-KI]: 1,5 [0,1;3,0]).

Bezüglich der Domäne körperliches Wohlbefinden aus dem Fragebogen SF-36 zeigte sich in der Studie NN1250-3579 ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (MWD [95%-KI]: 1,0 [0,1;2,0]), der sich auch im Subscore körperliche Funktionsfähigkeit (MWD [95%-KI]: 1,4 [0,3;2,4]) widerspiegelte. Einen weiteren statistisch signifikanten Vorteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin ergab sich im Subscore körperliche Schmerzen (MWD [95%-KI]: 1,6 [0,1;3,2]) in der Studie NN1250-3672.

Verringerung von Nebenwirkungen

Bestätigte Hypoglykämien: In der Meta-Analyse von Ratner et al. zwischen Insulin degludec und Insulin glargin in der basal unterstützten oralen Therapie (BOT) des Diabetes mellitus Typ 2 wurde gezeigt, dass unter Insulin degludec signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,83 [0,70;0,98] bzw. 17% geringeres Risiko) auftraten. In der Erhaltungsphase wuchs dieser Vorteil von Insulin degludec auf ein um 28% statistisch signifikant reduziertes Risiko gegenüber Insulin glargin an (RR [95%-KI]: 0,72 [0,58;0,88]). In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 war die Rate der bestätigten Hypoglykämien im Insulin degludec-Arm jeweils geringer als im Insulin glargin-Arm. In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 zeigte das RR [95%-KI] keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen IDeg Flex und IDeg OD sowie zwischen IDeg Flex und IGLar OD.

Nächtliche bestätigte Hypoglykämien: In der Meta-Analyse von Ratner et al. zwischen Insulin degludec und Insulin glargin in Diabetes mellitus Typ 2 BOT wurde dokumentiert, dass unter Insulin degludec signifikant weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,64 [0,48;0,86] bzw. 36% geringeres Risiko) auftraten. In der Erhaltungsphase wuchs dieser Vorteil von Insulin degludec auf ein um 49% statistisch signifikant reduziertes Risiko (RR [95%-KI]: 0,51 [0,36;0,72]) gegenüber Insulin glargin an. Die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien war in der zweiarmigen Studie NN1250-3579, im Insulin degludec-Arm ebenfalls signifikant geringer als im Insulin glargin-Arm (RR [95%-KI]: 0,64 [0,42;0,98]). Die Studien NN1250-3668, -3586 und -3672 zeigten, der Studie NN1250-3579 ähnliche, geringere Raten an nächtlichen bestätigten Hypoglykämien; diese waren allerdings nicht signifikant.

Schwere Hypoglykämien: In der Meta-Analyse von Ratner et al. zwischen Insulin degludec und Insulin glargin in Diabetes mellitus Typ 2 BOT wurde dokumentiert, dass unter Insulin degludec signifikant weniger schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,14 [0,03;0,70] bzw. 86% geringeres Risiko) als unter Insulin glargin auftraten.

Gemeinsame Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien: Die Blutzuckersenkung unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin glargin war in allen Studien im Anwendungsgebiet vergleichbar. In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 zeigte sich für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes anhand der MWD [95%-KI] kein statistisch signifikanter Unterschied bei IDeg Flex vs. IDeg OD (-0,13 [-0,29;0,03]) und IDeg Flex vs. IGLar OD (0,04 [-0,12;0,20]), wobei sich in den drei Behandlungsarmen IDeg Flex, IDeg OD und IGLar OD etwa gleich große Anteile an Patienten mit bestätigten, nächtlichen bestätigten und schweren Hypoglykämien ergaben. In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 zeigte sich für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes anhand der MWD [95%-KI] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungen (0,09 [-0,04;0,22]; 0,11 [-0,03;0,24] bzw. 0,04 [-0,11;0,19]). Bei demnach vergleichbarer Blutzuckersenkung traten unter Insulin degludec, gemessen anhand des RR [95%-KI], signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht), weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr), als auch weniger schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (0,83 [0,70;0,98]; 0,64 [0,48;0,86] bzw. 0,14 [0,03;0,70]) als unter Insulin glargin auf. In der gemeinsamen Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien ergab sich somit ein Vorteil durch die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin.

In der BEGIN[®] FLEX T2D Studie (NN1250-3668) zeigte sich, dass die flexible Dosierung, selbst mit extremen zeitlichen Abständen, ohne Abstriche bei der glykämischen Kontrolle umgesetzt werden kann: Im Flex-Arm dieser Studie wurde Insulin degludec jeweils am Montag, Mittwoch und Freitag morgen sowie am Dienstag, Donnerstag, Samstag abend verabreicht, so dass sich Dosierungsintervalle von 8 bis 40 Stunden ergaben (Samstag zu Sonntag abend 24 Stunden Intervall). Dieses Dosierungsschema ging mit keinerlei Nachteilen bezüglich der glykämischen Kontrolle (HbA_{1c} und Nüchternblutzucker) einher und führte dazu sogar noch zu einer numerisch geringeren Rate von bestätigten nächtlichen Hypoglykämien.

Der Einsatz von Insulin degludec erlaubt damit ohne Abstriche in der metabolischen Kontrolle des Diabetes mellitus eine von Uhrzeit und Nahrungsaufnahme unabhängige Applikation des Basalinsulins und kann damit wesentlich zur prognostisch entscheidenden Therapieadhärenz beitragen und die Lebensqualität von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verbessern.

Gesamtrate UE: In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Gesamtrate UE. Die dreiarmige Studie NN1250-3668 zeigte weder im Vergleich von IDeg Flex vs. IDeg OD noch im Vergleich von IDeg Flex vs. IGLar OD einen statistisch signifikanten Unterschied.

SUE: In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Gesamtrate SUE. Die dreiarmige Studie NN1250-3668 zeigte weder im Vergleich von IDeg Flex vs. IDeg OD noch im Vergleich von IDeg Flex vs. IGLar OD einen statistisch signifikanten Unterschied.

Therapieabbruch aufgrund UE: In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Zahl der Therapieabbrüche aufgrund UE. Die dreiarmige Studie NN1250-3668 zeigte weder im Vergleich von IDeg Flex vs. IDeg OD noch im Vergleich von IDeg Flex vs. IGLar OD einen statistisch signifikanten Unterschied.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen

Insulin degludec wurde mit der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt. In Studien wurde gezeigt, dass Insulin degludec sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antidiabetika zu einer klinisch relevanten Senkung des HbA_{1c}-Wertes führte. 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. Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und BOT waren sowohl die Anzahl von therapiebedingten, schweren Hypoglykämien, bestätigten hypoglykämischen Episoden (Tag und Nacht) als auch die Anzahl von bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden (von 00:01 bis 05:59 Uhr) unter Insulin degludec signifikant geringer als unter Insulin glargin. 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 nächtliche bestätigte 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.

Die Mehrheit der beobachteten unerwünschten Ereignisse waren von milder bis moderater Intensität und nicht therapiebezogen. Hypoglykämie wurde als häufigstes therapiebezogenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Insgesamt war das beobachtete Nebenwirkungsprofil von Insulin degludec als Monotherapie und in Kombination mit anderen Antidiabetika im Einklang mit dem Sicherheitsprofil anderer Insulinanaloga.

Zusatznutzen

Die in den vier eingeschlossenen Studien betrachteten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft ist für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte hoch. Gemäß den Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ergibt sich somit bei den signifikanten Ergebnissen für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeres Risiko.

Bezüglich der Gesamtmortalität zeigen die Ergebnisse der vier eingeschlossenen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin. Für den Endpunkt **Gesamtmortalität** ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **kardiovaskuläre Ereignisse** (MACE) zeigten sich für Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbare, niedrige Ereignisraten (keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen). Für diesen Endpunkt ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** (gemessen mittels SF-36) zeigte sich in einer Studie ein statistisch signifikanter Vorteil in der Kategorie „Vitalität“. Darüber hinaus zeigte eine Studie einen statistisch signifikanten Vorteil in der Gesamtkategorie „körperliches Wohlbefinden“, der sich in den Kategorien „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „körperliche Schmerzen“ widerspiegelte. Für diesen Endpunkt ist daher ein **geringer Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Unter Insulin degludec traten signifikant weniger **bestätigte Hypoglykämien** (Tag und Nacht) pro 100 Patientenjahre sowie signifikant weniger **nächtliche bestätigte Hypoglykämien** (von 00:01 bis 05:59 Uhr) pro 100 Patientenjahre auf als unter Insulin glargin. Darüber hinaus gab es unter Insulin degludec signifikant weniger **schwere Hypoglykämien** pro 100 Patientenjahre. Für diesen Endpunkt ist daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Beleg). Da die HbA_{1c}-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert unter Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar war und sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter

Unterschied zeigte, ergibt sich aus der **gemeinsamen Interpretation von Hypoglykämien und Änderung des HbA_{1c}-Wertes** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es bezüglich der **Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund UE** keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Insulin degludec oder Insulin glargin. Für diesen Endpunkte ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Die Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit sind in Tabelle 4-1 zur Übersicht aufgeführt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verlängerung des Überlebens		
Gesamtmortalität	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung des Gesundheitszustandes		
HbA _{1c}	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Kardiovaskuläre Ereignisse	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität		
SF-36	Geringer Zusatznutzen	Hinweis
Verringerung von Nebenwirkungen		
Hypoglykämien		
Bestätigte ^o	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Nächtliche bestätigte ^{oo}	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Schwere	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Gemeinsame Betrachtung HbA _{1c} -Wert und Hypoglykämien	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE	kein Zusatznutzen	Hinweis
SUE	kein Zusatznutzen	Hinweis

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Therapieabbruch aufgrund UE	kein Zusatznutzen	Hinweis

°Tag und Nacht; °°von 00:01 bis 05:59 Uhr
HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; SF-36: Short Form Health Survey-36; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse

Insgesamt ergibt sich aus der Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin jeweils in Kombination mit OAD ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec durch eine bedeutsame Reduktion von schweren, bestätigten (Tag und Nacht) sowie bestätigten nächtlichen Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) bei vergleichbarer, guter HbA_{1c}-Senkung, eine relevante Verbesserung der Lebensqualität und eine vergleichbare Rate an Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um offene, multizentrische, multinationale RCT. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (66,2%) war weiß, 71,1% der Patienten waren Europäer oder Nordamerikaner. Daher wird angenommen, dass die demografischen und klinischen Charakteristika der deutschen Studienteilnehmer mit denen der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien vergleichbar waren.

Relevante Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der vier eingeschlossenen Studien wurden mit den Charakteristika von Teilnehmern des Disease-Management-Programms (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 der AOK verglichen. Für den Vergleich wurden die aktuellsten Daten des DMP herangezogen, die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügbar waren. Diese beziehen sich auf die DMP-Teilnehmer, die zum Halbjahr 2012-1 beigetreten waren.

Im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern wurde ein Unterschied in der Geschlechterverteilung und ein höherer HbA_{1c}-Wert bei den Patienten in den eingeschlossenen Studien beobachtet.

Die Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zwischen den betrachteten Populationen werden für die Bewertung des Behandlungserfolgs von Insulin degludec als nicht relevant angesehen. Der im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern höhere HbA_{1c}-Wert der Teilnehmer der eingeschlossenen Studien ist auf das prädefinierte Einschlusskriterium der unzureichenden Blutzuckerkontrolle der Studien zurückzuführen. Bei DMP-Teilnehmern ist durch die kontinuierliche Betreuung von einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle auszugehen.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der vier eingeschlossenen Studien können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Die Vorteile von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit OAD sind somit ebenfalls für deutsche

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu erwarten. Diese beinhalten eine bedeutsame Reduktion von schweren, bestätigten (Tag und Nacht) sowie bestätigten nächtlichen Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) bei vergleichbarer, guter HbA_{1c}-Senkung, eine relevante Verbesserung der Lebensqualität und eine vergleichbare Rate an Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin.

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) in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (Patientenpopulation), basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen), im Vergleich zu lang wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) in Kombination mit OAD (zweckmäßige Vergleichstherapie) ein Zusatznutzen in Bezug auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte nachweisbar?

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

Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe betrachtet, für die eine Insulintherapie in Kombination mit OAD in Frage kommt.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu prüfende Intervention war Insulin degludec (1x täglich) in Kombination mit OAD.

Der Gemeinsame Bundesausschuß (G-BA) hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Anwendungsgebiet B Humaninsulin mit Metformin festgelegt (1).

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).

Die Vergleichstherapie zu Insulin degludec in Kombination mit OAD im vorliegenden Modul 4 zum Anwendungsgebiet B sind Insulinanaloga, die Novo Nordisk als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet, und Humaninsulin, das der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, jeweils in Kombination mit OAD; die Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet B wird zusammenfassend als lang wirkendes Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) in Kombination mit OAD bezeichnet. Aus diesem Grund fließen in die vorliegende Nutzenbewertung randomisiert kontrollierte Studien (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.

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

Mortalitätspunkte mit der Standardtherapie vergleichbar ist (4). Des Weiteren wurde von Seiten der amerikanischen Zulassungsbehörde 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.

Nationale wie internationale Leitlinien (2, 8) empfehlen bei Nichterreichen der Blutzuckerziele die zeitnahe und individualisierte Mehrfachkombination von Wirkstoffen verschiedener Klassen. Dies beinhaltet die Initiierung der medikamentösen Behandlung des Diabetes Mellitus mit Metformin als initiale Monotherapie. Besteht eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin stehen eine Reihe alternativer Wirkstoffe zur Verfügung. Von Bedeutung im Versorgungsalltag in Deutschland sind hier insbesondere die Sulfonylharnstoffe und Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV)-Inhibitoren. Liegt der HbA_{1c}-Wert nach initialer Monotherapie mit Metformin innerhalb von drei Monaten oberhalb des festgelegten Therapieziels, soll eine Intensivierung in Betracht gezogen werden. Diese kann durch Gabe eines weiteren OAD (Sulfonylharnstoff, Thiazolidindion, DPP-IV-Inhibitor) oder durch Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten oder Insulin erfolgen. Im nächsten Schritt wird unter anderem empfohlen, die Therapie mit zwei OAD durch Hinzunahme von Insulin zu intensivieren. Das American Diabetes Association (ADA) / European Association for the Study of Diabetes (EASD) Consensus Statement betont eine zeitnahe und patientenindividuelle Kombinationstherapie mit den adäquaten Wirkstoffen (2). Dabei sollte die patientenspezifische Situation berücksichtigt werden und z. B. Wirkstoffverträglichkeit, Nebenwirkungen, individuelles Hypoglykämierisiko oder das Erreichen von Körpergewichtszielen bei der Wahl der OAD mit in Betracht gezogen werden.

Aus diesen Empfehlungen ergibt sich eine Auswahl von zahlreichen möglichen Kombinationen von Insulin mit OAD. Dies spiegelt sich auch im Versorgungsalltag in Deutschland wider. Neben Metformin kommen vor allem Sulfonylharnstoffe und Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV)-Inhibitoren zum Einsatz (9). Metformin alleine kann also nicht für alle Patienten in Verbindung mit Insulin eine zweckmäßige Therapie darstellen.

Vielmehr besteht ein Bedarf nach anderen OAD bzw. mehreren OAD aus verschiedenen Wirkstoffklassen als Kombinationspartner zu Insulin um eine optimale und patientenindividuelle Versorgung zu gewährleisten. Aus diesem Grund betrachtet Novo Nordisk Pharma GmbH im Anwendungsgebiet B Insulinanaloga in Kombination mit OAD als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die erteilten Zulassungen für Insulin degludec und lang wirkende Insuline in Kombination mit OAD bei Diabetes mellitus stimmen bezüglich der Population weitgehend überein (siehe Tabelle 4-2 bis Tabelle 4-5). Da das Anwendungsgebiet B Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet, wurden entsprechend nur diese Patienten berücksichtigt. Bei den Zulassungen besteht ein Unterschied in den zugelassenen Altersgruppen. 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 4-2: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin degludec

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Insulin degludec in Kombination mit OAD bei Diabetes mellitus Typ 2	<p>„Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen. [...] Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba® [...] in Kombination mit oralen Antidiabetika [...] 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: (10, 11)	

Für die Nutzenbewertung werden lang wirkende Insuline (Humaninsulin oder Insulinanaloga) in Kombination mit OAD berücksichtigt, daher werden nachfolgend relevanten Angaben aus den Fachinformationen einiger lang wirkender Insuline sowie OAD dargestellt.

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

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Insulin glargin 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: (12)	

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

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Insulin detemir in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2	<p>„Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren.“</p> <p>„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.“</p>
Quelle: (13)	

Tabelle 4-5: 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 Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2	„Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.“
Quelle: (14)	

Tabelle 4-6: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Metformin

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Metformin in Kombination mit lang wirkendem Insulin bei Diabetes mellitus Typ 2	<p>„Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Erwachsenen kann Glucophage in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden. • Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Glucophage in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden.“
Quelle: (15)	

Tabelle 4-7: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Glimepirid

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Glimepirid in Kombination mit lang wirkendem Insulin bei Diabetes mellitus Typ 2	<p>„Amaryl ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.“</p> <p>„Bei Patienten, bei denen keine ausreichende Stoffwechseleinstellung mit der maximalen Tagesdosis von Amaryl erzielt wird, kann erforderlichenfalls zusätzlich Insulin gegeben werden.“</p>
Quelle: (16)	

Tabelle 4-8: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Sitagliptin

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
<p>Sitagliptin in Kombination mit lang wirkendem Insulin bei Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>„Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <p>Als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. <p>Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. • einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. • einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken. <p>Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. • einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. <p>Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn</p>

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
	Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.“
Quelle: (17)	

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.

Anhand der Fachinformationen wurden keine weiteren Einschränkungen durch die Zulassungen gesehen.

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 (18-22):

- **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 (23).

Basierend auf der Leitlinie der EMA für die klinische Prüfung von Antidiabetika wurde eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten bzw. 24 Wochen gewählt (23).

Tabelle 4-9 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

Tabelle 4-9: 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 Therapie mit Insulin in Kombination mit OAD in Frage kommt
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec in Kombination mit OAD • Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus Weitere Details siehe oben.
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Lang wirkendes Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) in Kombination mit OAD • Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus Weitere Details siehe oben.
Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte muss berichtet sein
Studientypen	RCT
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	
OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

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 sensibler 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.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Es wurden dazu die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-F):

- A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte (zum Beispiel intransparenter Patientenfluss)
- B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des ITT-Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte (zum Beispiel Behandlung fehlender Werte und Drop-outs)

Das ITT-Prinzip wurde entsprechend den IQWiG-Bewertungen zu Diabetes mellitus Typ 2 u. a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <10% und der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen <5%-Punkte beträgt (18, 19, 24).

Für randomisierte Studien wurde das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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.

Zur Bewertung eines Endpunktes wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch bewertet. Abweichungen davon wurden begründet.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung diente der Diskussion ggf. heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Im Anschluss an die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Klassifizierung der Nutzenbewertung für jeden patientenrelevanten Endpunkt

gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder keine dieser drei Stufen (=kein Zusatznutzen nachweisbar). „Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der drei übrigen Aussagen zulassen“ (25).

Die Klassifizierung wurde anhand der im Methodenpapier genannten Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage durchgeführt:

Tabelle 4-10: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage (25)

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥2			
			Homogen	Heterogen		
			Meta-Analyse statistisch signifikant	Gleichgerichtete Effekte		
			Deutlich	Mäßig	Nein	
Qualitative Ergebnissicherheit	Hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	Mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	Gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-

Liegen mehrere Studien für eine Fragestellung vor, sind gleichgerichtete Effekte (Konsistenz der Ergebnisse) notwendige Voraussetzung für die Ableitung von Belegen, Hinweisen und Anhaltspunkten. Gleichgerichtete Effekte liegen zum einen dann vor, wenn eine quantitative Zusammenfassung sinnvoll ist und die Meta-Analyse der Studien einen statistisch signifikanten Effekt zeigt. Ist eine Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar, liegen gleichgerichtete Effekte dann vor, falls im Rahmen einer qualitativen Zusammenfassung

- die Effektrichtung des Großteils der Studien dieselbe ist und
- die Effekte dieser Studien mehrheitlich statistisch signifikant sind.

Regelhaft bedeutet „der Großteil der Studien“, dass diese Studien in einer Meta-Analyse ein Gesamtgewicht von mindestens 80% aufweisen. Der Begriff „mehrheitlich“ ist analog als Gesamtgewicht von mindestens 50% zu verstehen. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und ihre Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen.

„Die im Rahmen der Ableitung von Aussagen zur Beleglage für jeden patientenrelevanten Endpunkt einzeln getroffenen Aussagen werden anschließend – soweit möglich – in einem bewertenden Fazit in Form einer Nutzen-Schaden-Abwägung zusammengefasst“ (25).

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.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die ausführliche Darstellung für jedes 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

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.

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.

Die Darstellung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgt in Abschnitt 4.3.1 anhand bestimmter Charakteristika der Studienpopulation sowie anhand der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden die folgenden demografischen und Baseline-Charakteristika sowie Krankheitsmerkmale herangezogen:

- Alter in Jahren: Mittelwert (inkl. Standardabweichung (SD))
- Geschlecht
- Geografische Region
- Ethnische Zugehörigkeit
- Ethnizität
- Körpergröße in m: Mittelwert (inkl. SD)
- Körpergewicht in kg: Mittelwert (inkl. SD)
- Body Mass Index (BMI) in kg/m²: Mittelwert (inkl. SD)
- Diabetesdauer in Jahren: Mittelwert (inkl. SD)
- HbA_{1c} in Prozent (%): Mittelwert (inkl. SD)
- Nüchternplasmaglucose (NPG) in mmol/l: Mittelwert (inkl. SD)

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA nach § 35a des Sozialgesetzbuches (SGB) V im 5. Kapitel § 3 Absatz 1 ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Der Zusatznutzen eines Arzneimittels ist ein Nutzen nach Absatz 1, der qualitativ oder quantitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist (5. Kapitel § 3 Absatz 2) (26).

Die folgenden in den Studien erhobenen Endpunkte erfüllen die Kriterien der Patientenrelevanz und Validität und werden daher im vorliegenden Dossier berichtet.

Mortalität

Die Patientenrelevanz der Untersuchung im Studienverlauf aufgetretener Todesfälle ist selbsterklärend.

Operationalisierung: Die Gesamtmortalität wurde in den Studien als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum im Rahmen der Sicherheitsauswertung operationalisiert. Aufgrund der Operationalisierung unterliegt dieser Endpunkt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

Morbidität – Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Hohe Blutzuckerwerte können mit dem Auftreten von mikrovaskulären Folgekomplikationen, wie Myokardinfarkten, einhergehen (27-30). Daher ist die Vermeidung hoher Blutzuckerwerte als Risikoreduktion für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse als patientenrelevante Maßnahme anzusehen.

Niedrige Blutzuckerwerte können jedoch mit einem höheren Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien assoziiert sein (31). Um Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes sinnvoll interpretieren zu können, ist daher eine gleichzeitige Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien sinnvoll (19, 32).

Operationalisierung: Die für die Ermittlung des HbA_{1c}-Wertes gesammelten Blutproben wurden mittels einer durch das National Glycohaemoglobin Standardization Program zertifizierten Methode untersucht (33-36).

Unerwünschte Wirkungen – Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA_{1c}-Wertes

Das Auftreten von Hypoglykämien kann eine Reihe unerwünschter physiologischer Effekte zur Folge haben. Bei einer Hypoglykämie treten häufig – aber nicht ausschließlich – folgende Symptome auf: Herzklopfen, Zittern, Hunger, Schwitzen, Konzentrationsschwierigkeiten und Verwirrung. Schwere Hypoglykämien können zu Krämpfen, Koma oder sogar zum Tod führen (37, 38). Zudem können sich schwerwiegende Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich Schlafqualität, Fahrverhalten, Arbeitsfähigkeit und Freizeitaktivitäten manifestieren (39). Des Weiteren können oxidativer Stress und kardiale Arrhythmien hervorgerufen werden, die zum plötzlichen Herztod beitragen und ischämische zerebrale Schäden herbeiführen (40).

Eine geringere Hypoglykämierate in einem der Studienarme kann jedoch auf einer geringeren Senkung des Blutzuckerspiegels beruhen. Daher ist für die Interpretation der Anzahl an Hypoglykämien die Kenntnis über das Ausmaß der Senkung des Blutzuckers (d. h. der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes im Studienverlauf) unabdingbar.

Ein besonderes Problem stellen nächtliche Hypoglykämien während des Schlafs dar. Sie treten bei bis zu 50% der erwachsenen Patienten (41, 42) und bis zu 78% der erkrankten Kinder (43, 44) auf. Manchen Patienten ist nicht bewusst, dass sie an nächtlichen Hypoglykämien leiden. Man vermutet, dass nächtliche Hypoglykämien am „dead-in-bed“-Syndrom beteiligt sind, das für etwa 6% aller Todesfälle bei unter 40-jährigen Patienten mit

Diabetes verantwortlich gemacht wird (45). Auch nicht schwere nächtliche Hypoglykämien haben negative Auswirkungen, indem die Patienten am nächsten Tag häufig gereizt und müde sind und sich schlecht konzentrieren können.

Operationalisierung: Es wurden drei verschiedene Operationalisierungen der im Studienverlauf aufgetretenen Hypoglykämien vorgenommen:

- **Bestätigte Hypoglykämien:** Die Gesamtheit aller schweren und nicht schweren Fälle von Hypoglykämien zur Tages- und Nachtzeit wurde als bestätigte Fälle von Hypoglykämien bezeichnet.
- **Nächtliche bestätigte Hypoglykämien:** Im Therapieverlauf aufgetretene, bestätigte Fälle von Hypoglykämien zwischen 0:01 und 5:59 Uhr (inklusive).
- **Schwere Hypoglykämien:** Im Therapieverlauf aufgetretene Fälle von Hypoglykämien, die der Hilfe einer anderen Person bedurften, um Kohlenhydrate, Glucagon oder i. v. Glucose zu verabreichen.

Die im vorliegenden Nutzendossier von Novo Nordisk verwendete Definition der „bestätigten Hypoglykämien (Tag und Nacht)“ basiert auf den Diagnosekriterien der Zulassungsstudien und umfasst alle Ereignisse, bei denen entweder eine schwere Hypoglykämie (d. h. der Patient ist auf Fremdhilfe angewiesen) oder eine nicht schwere Hypoglykämie mit Blutzuckermessungen unter 3,1 mmol/l bei gleichzeitig vorhandenen oder fehlenden hypoglykämischen Symptomen (s. Tabelle 4-11) dokumentiert wurde. In seinen Abschlussberichten zu den Nutzendossiers lang wirksamer Insulinanaloge bei Diabetes mellitus Typ 1 (46) und bei Diabetes mellitus Typ 2 (19) hat das IQWiG dagegen jeweils nur *symptomatische* Hypoglykämien berücksichtigt. Die jeweilige Berücksichtigung der Ereignisse in der Matrix der international maßgeblichen Leitlinien der „ADA/Endocrine Society“ (47) zeigt die folgende Übersicht:

Tabelle 4-11: Hypoglykämie-Definitionen in Novo Nordisk-Studien und in IQWiG-Bewertungen im Vergleich mit den Definitionen der ADA/Endocrine Society

Hypoglykämie-Typ nach ADA/Endocrine Society* (37, 47)	Berücksichtigt in...	
	NN-Definition**	IQWiG-Definition
1. Schwere Hypoglykämie (Fremdhilfe benötigt)	Ja	Ja
2. Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie	Ja	Ja***
3. Asymptomatische Hypoglykämie	Ja	Nein
4. Wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämie (typische HG-adäquate Symptome ohne zeitgleich erhobenen BZ-Messwert)	Nein	Nein
5. Pseudo-Hypoglykämie (typische HG-adäquate Symptome, BZ-Messwert im unteren Normbereich nahe 4,0 mmol/l)	Nein	Nein
* Schwellenwert 3,9 mmol/l ** Schwellenwert 3,1 mmol/l *** Kein bestimmter Schwellenwert vorgegeben, aber Verweis auf (37), die ≤3,9 mmol/l nennt ADA: American Diabetes Association; BZ: Blutzucker; HG: Hypoglykämie; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NN: Novo Nordisk Pharma GmbH		

Während nicht schwere Hypoglykämien der Kategorie 3 („asymptomatisch mit Blutzuckermesswert unter einer definierten Schwelle“) in den Zulassungsstudien und im Nutzendossier berücksichtigt werden, ist dies in den zitierten Abschlussberichten des IQWiG (19, 46) nicht der Fall: In der Definition der ADA/Endocrine Society (37) werden nicht schwere Hypoglykämien unterschieden in

- a) Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes (=bestätigte Hypoglykämie),
- b) Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes mit oder ohne Hypoglykämie-assoziierte Symptome (=biochemische Hypoglykämie),
- c) Hypoglykämie-assoziierte Symptome mit oder ohne bestätigende Blutzuckermessung (=symptomatische Hypoglykämie).

In die Nutzenbewertung werden durch das IQWiG allerdings nur die unter Punkt a) genannten bestätigten Hypoglykämien eingeschlossen: „Lagen in den vorhandenen Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien lediglich Informationen zu Hypoglykämien gemäß b) oder c) vor (folgend als „nicht bestätigte Hypoglykämie“ bezeichnet), wurden diese lediglich der Übersicht und der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der hohen Messunsicherheit und des damit verbundenen stark erhöhten Verzerrungspotenzials wurden sie als ohne jede Aussagekraft angesehen und nicht im Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt“ (19, 46).

Neben dem Aspekt der Validität ist auch die Frage der Patientenrelevanz bei der Betrachtung der Hypoglykämien zu berücksichtigen. Derzeit betrachtet das IQWiG nur symptomatische Hypoglykämien, da unklar ist, inwieweit asymptomatische Hypoglykämien patientenrelevant sind. Zu symptomatischen Hypoglykämien wird ausgeführt: „Da symptomatische Hypoglykämien unmittelbar vom Patienten bemerkt werden und ihn belasten können, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer definierten symptomatischen Hypoglykämien (schwer / schwerwiegende sowie nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien) als patientenrelevant angesehen“ (48).

Novo Nordisk sieht die Operationalisierung des Endpunktes Hypoglykämien als „bestätigte Hypoglykämien“ (schwere Hypoglykämien, nicht schwere Hypoglykämien mit und ohne Symptome, jeweils auf Basis der Novo Nordisk Definition) als valide und patientenrelevant an.

Schwere Hypoglykämien sind so ausgeprägt, dass der Patient selbst nichts mehr dagegen unternehmen kann und auf Fremdhilfe angewiesen ist. Aufgrund dieser Tatsache sind schwere Hypoglykämien wenig anfällig für subjektive Interpretation und somit als valide sowie als patientenrelevant anzusehen.

Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien werden durch das IQWiG als für den Patienten belastend und somit patientenrelevant angesehen (48). Eine gewollte oder ungewollte Einflussnahme auf das Ergebnis der Blutzuckermessung lässt sich auf einen Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch den Patienten beschränken. Somit können nicht schwere symptomatische Hypoglykämien auch als valide angesehen werden.

Bei den nicht schweren asymptomatischen Hypoglykämien ergibt sich die Validität wie bei den symptomatischen aus der Tatsache, dass eine Einflussnahme auf das Ergebnis der Blutzuckermessung sich auf einen Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch den Patienten beschränken lässt. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass bei einer Erniedrigung des Schwellenwertes als Definition für eine Hypoglykämie von 3,9 mmol/l auf 3,1 mmol/l der Anteil der asymptomatischen Hypoglykämien von 61,7% auf 30,7% (49) sank. Die Novo Nordisk Definition verwendet diesen niedrigen Schwellenwert von 3,1 mmol/l. Betrachtet man diesen Aspekt noch im Zusammenhang mit dem klinischen Bild der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung dann wird sowohl die Validität als auch die Patientenrelevanz der nicht schweren asymptomatischen Hypoglykämien deutlich. Definitionsgemäß spricht man dann von einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (Hypoglycemia Unawareness), wenn Patienten trotz anamnestisch bereits aufgetretener symptomatischer Hypoglykämien (d. h. in Kenntnis der Hypoglykämie-typischen Symptome) angeben, einen subnormal erniedrigten Blutzuckerspiegel lediglich „manchmal oder nie“ subjektiv zu bemerken. Des Weiteren wird die Hypoglykämie-Wahrnehmung und die physiologische Gegenregulation mit fortlaufender Dauer und Anzahl der Hypoglykämien defizient (50) und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien um das 3- bis 6-fache (51). Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein

erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen (49, 52-56). Somit sind nicht schwere asymptomatische Hypoglykämien ebenfalls als patientenrelevant und valide anzusehen.

Daher sind die Ergebnisse zu schweren, nicht schweren symptomatischen und asymptomatischen Hypoglykämien als hinreichend sicher und patientenrelevant einzustufen und eine Zusatznutzenableitung ist auf Basis der Operationalisierung „bestätigte Hypoglykämien“ durchzuführen.

Swinnen et al. (2009) werteten die Daten von 3.912 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aus, die während einer 12-wöchigen Beobachtungsphase mindestens einmal bei der Blutzuckerkontrolle einen Hypoglykämie-Schwellenwert von 3,9 mmol/l unterschritten hatten: Demnach wurden insgesamt 21.592 hypoglykämische Episoden berichtet, davon 242 schwere, 8.871 symptomatische und 12.479 asymptomatische Episoden, entsprechend 0,1 bzw. 3,8 bzw. 5,3 Episoden/Patient/Jahr. Wurde der Schwellenwert auf 3,1 mmol/l herabgesetzt, reduzierte sich der Anteil an Patienten mit Hypoglykämien ebenso wie die Anzahl hypoglykämischer Ereignisse deutlich. Beispielsweise betrug der Anteil an Patienten mit hypoglykämischen Episoden bei dem Schwellenwert von 3,9 mmol/l 43,3%, bei dem Schwellenwert von 3,1 mmol/l aber nur 17,7%. Der Anteil an Patienten mit asymptomatischen Hypoglykämien erniedrigte sich entsprechend von 61,7% auf 30,7% (49). An dieser Stelle erscheint es wichtig zu betonen, dass der von der ADA gewählte Schwellenwert von 3,9 mmol/l *nicht* mit einer klinisch relevanten Grenze gleichzusetzen ist, d. h. es besteht kein zwingend erforderlicher Therapiebedarf. Er sollte vielmehr als Warnsignal für den Patienten dienen, um einer klinisch relevanten Hypoglykämie *vorzubeugen* (53, 57). Die adrenale Gegenregulation mit Glucagonausschüttung und begleitenden Symptomen setzt erst bei etwa 3,6 mmol/l ein (58, 59). Es ist fraglich, ob eine mäßige Sekretion gegenregulatorischer Hormone bei Blutglucosekonzentrationen zwischen 3,5-4,0 mmol/l bereits pathologische Bedeutung hat, da auch beim Gesunden Schwankungen in diesem Bereich nicht klinisch relevant sind (60). Erst im Bereich von 2,8-3,0 mmol/l treten bei den meisten Patienten Hypoglykämie-typische Symptome auf (58). Des Weiteren treten ab <3,2 mmol/l autonome und neuroglykopenische Symptome ein, gefolgt von neurophysiologischer Dysfunktion, EEG Veränderungen und kognitiven Veränderungen (50, 61). Der seitens der Novo Nordisk Pharma GmbH gewählte Schwellenwert von 3,1 mmol/l ist daher in besonderem Maße geeignet, klinisch relevante Hypoglykämien zu erfassen.

Die Herabsetzung des Schwellenwertes für eine Hypoglykämie deutlich unter 3,9 mmol/l begegnet darüber hinaus der Kritik des IQWiG einer „*hohen Messunsicherheit*“ (19, 46) bei der Selbstkontrolle des Blutzuckerspiegels durch den Patienten. Es ist noch einmal darauf hinzuweisen, dass der Schwellenwert der Fachgesellschaften von 3,9 mmol/l *nicht* dazu dient, die Häufigkeit klinisch bedeutsamer Hypoglykämien zu *ermitteln*, sondern klinisch bedeutsamen Hypoglykämien *vorzubeugen* (53, 57). Damit ein prophylaktischer Schwellenwert für den Patienten von klinischer Relevanz ist, muss er naturgemäß höher liegen als ein Grenzwert, ab dem eine Schädigung mit großer Sicherheit eintritt, um dem Patienten ausreichend Zeit für das Ergreifen von Gegenmaßnahmen zu ermöglichen.

In Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der glykämischen Schwellen wurden intraindividuelle Schwankungen von etwa 0,2 mmol/l beim Gesunden gefunden (62). Auch bei Patienten mit Diabetes sind glykämische Schwellen dynamisch und werden durch viele Faktoren beeinflusst, wie die Qualität der glykämischen Kontrolle oder die Entstehung einer gestörten Hypoglykämiewahrnehmung (54). Insofern wird bei der Übertragung der Schwelle von 3,9 mmol/l auf klinisch-wissenschaftliche Maßstäbe die tatsächliche Frequenz hypoglykämischer Episoden zwangsläufig überschätzt. Die enge Nähe dieses Wertes zu physiologischen Glucosekonzentrationen in Verbindung mit Messungenauigkeiten und intraindividuellen Schwankungen erlaubt keine definitive Prognose oder gar Diagnose über eine relevante, d. h. den Patienten gefährdende und behandlungsbedürftige Hypoglykämie. Insofern stimmt die Novo Nordisk Pharma GmbH der Argumentation des IQWiG zu, die alleinige Erhebung von Glucosewerten unter 3,9 mmol/l ohne klinische Symptome sei „ohne jede Aussagekraft“ (19, 46).

Dagegen wurde mit der strengen Limitierung des Schwellenwerts unter 3,1 mmol/l in den von Novo Nordisk durchgeführten Zulassungsstudien ein klinisch relevanter Wert gewählt, der – auch unter Berücksichtigung von Messungenauigkeiten und intraindividuellen Schwankungen – außerhalb der physiologischen Konzentrationen liegt. Außerdem ermöglicht er die Erfassung einer Population von Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die in maßgeblichen IQWiG-Stellungnahmen (19, 46) nicht berücksichtigt werden: Es handelt sich um Patienten, die trotz eines dokumentierten, Blutzuckerwertes unter 3,1 mmol/l keine Hypoglykämie-adäquaten Symptome beschreiben, die aber gerade auf Grund dieses geringen Wertes für eine klinische Hypoglykämie in höchstem Maße prädisponiert sind.

Definitionsgemäß spricht man dann von einer Hypoglykämie-Unawareness, wenn Patienten trotz anamnestisch bereits aufgetretener symptomatischer Hypoglykämien (d. h. in Kenntnis der Hypoglykämie-typischen Symptome) angeben, einen subnormal erniedrigten Blutzuckerspiegel lediglich „manchmal oder nie“ subjektiv zu bemerken. Das Phänomen der Hypoglykämie-Unawareness ist keineswegs selten und betrifft rund 10% der Diabetes mellitus Typ 2 Diabetikerpopulation (56, 63). Für diesen Personenkreis ist es besonders wichtig, Hypoglykämien konsequent zu vermeiden (55, 59), da sie einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien ausgesetzt sind (63). Sowohl das Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung als auch die Risikoerhöhung für schwere und schwerwiegende Hypoglykämien in dieser Population sind bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 häufiger, aber auch bei Diabetes mellitus Typ 2 von nicht zu vernachlässigender Bedeutung (63, 64). Es zeigte sich bei Diabetes mellitus Typ 1- und Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit einer reduzierten Wahrnehmung von Hypoglykämien eine deutliche Tendenz zu einer erhöhten Rate an schweren hypoglykämischen Episoden (63). Frühere und wiederholte Hypoglykämieerfahrungen können auch die Ursache für eine erworbene Unawareness und eine Störung der hormonellen Gegenregulationsmechanismen darstellen. Bei dem als HAAF (Hypoglycemia-associated autonomic failure) bekannten Phänomen handelt es sich einerseits um eine Adaptation des sympathoadrenalen Systems an wiederkehrenden hypoglykämischen Stress (65). Andererseits stellt der HAAF auch eine maladaptive Reaktion dar (47), da die Störung der

Gegenregulierung und die Unawareness das Risiko einer schweren Hypoglykämie mit ihrer Morbidität und potenziellen Mortalität erhöht (63).

Es ist aus klinisch-diabetologischer Sicht eine gravierende Fehleinschätzung, asymptomatische Hypoglykämien zu bagatellisieren, indem solche Ereignisse nicht als Hypoglykämie berücksichtigt werden; vielmehr zeichnet diese Befundkonstellation, die im klinischen Sprachgebrauch als „Unawareness“ bezeichnet wird, eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien eben wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen (49, 52-56).

Abschließend scheint es aus Sicht von Novo Nordisk in Übereinstimmung mit der einschlägigen klinisch-diabetologischen Literatur und nationalen sowie internationalen Leitlinien dringend geboten, Ereignisse mit deutlich erniedrigtem Blutzuckermesswert ohne subjektiv wahrgenommene Symptome als Hypoglykämien zu erfassen und bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Der in den Zulassungsstudien verwendete Schwellenwert von 3,1 mmol/l ist nach Ansicht von Novo Nordisk hierfür in besonderer Weise geeignet, da Patienten ohne Symptomwahrnehmung unterhalb dieser Schwelle eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung aufweisen und damit zu einer besonders durch Hypoglykämien gefährdeten und belasteten Subgruppe der Diabetiker gehören. Diese Betrachtung ist in besonderer Weise bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 von Bedeutung, betrifft aber qualitativ ebenso Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Somit stellt die Operationalisierung von Hypoglykämien in dieser Nutzenbewertung (vergleichsweise niedriger Blutzuckerswellenwert [3,1 mmol/l] in Verbindung mit hypoglykämischen Symptomen) eine äußerst konservative Annahme dar, die kaum Spielraum für eine subjektive Interpretation lässt und valide Aussagen über hypoglykämische Ereignisse ermöglicht.

Nebenwirkungen – Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse: Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Vorkommnis unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung, das im Safety Analysis Set (SAS) während der Behandlung auftrat (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Bei einem SUE handelte es sich um ein bei jeglicher Dosierung aufgetretenes Ereignis mit einer der folgenden Konsequenzen:

- Tod
- Lebensbedrohliches Ereignis
- Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes
- Persistente oder signifikante Behinderung/Unzurechnungsfähigkeit

- Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler

Nicht zum Tod führende, nicht lebensbedrohliche oder zur Hospitalisierung führende, bedeutsame medizinische Ereignisse konnten, basierend auf angemessener medizinischer Beurteilung, als SUE betrachtet werden, wenn diese den Patienten gefährdeten und einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedurften, um eine der in dieser Definition angegebenen Konsequenzen zu verhindern.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse: Da für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund UE“ definitionsgemäß bei dem Patienten ein UE aufgetreten sein musste, gelten für diesen Endpunkt die entsprechenden obigen Angaben zu UE. Die Gründe, die bei einem Patienten zum Therapieabbruch führten, wurden in der Studie erfasst.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Die Dokumentation besonderer medizinischer Ereignisse (Medical Events of Special Interest, MESI) wurde verwendet, um zusätzliche Daten zu kardiovaskulären Ereignissen zu berichten. Hierunter fielen alle kardiovaskulären Ereignisse, für die ein Verdacht der Assoziation mit einem akuten Koronarsyndrom, Apoplex oder einem kardiovaskulären Todesfall bestand.

Lebensqualität – SF-36-Fragebogen

Zur Messung der Lebensqualität werden in Diabetes-Studien diverse Instrumente verwendet, wie beispielsweise die Fragebögen Diabetes Medication Satisfaction (DiabMedSat), Diabetes Productivity Measure (DPM), Treatment Related Impact Measure for Diabetes (TRIM-D) sowie der SF-36 v2-Fragebogen (Short-Form 36 Health Survey version 2).

Die Fragebögen DiabMedSat und DPM berichten vornehmlich die Patientenzufriedenheit, wobei dieser Parameter gemäß vorhergehenden Nutzenbewertungen nicht als patienten-relevant betrachtet wird (19, 20, 24).

Beim TRIM-D-Fragebogen handelt es sich um ein von der Firma Novo Nordisk erstelltes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Patientenzufriedenheit. Die Firma Novo Nordisk Pharma GmbH ist der pharmazeutische Unternehmer, der im vorliegenden Dossier zur frühen Nutzenbewertung einen Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel nachweist, daher wird auf die Verwendung dieses Fragebogens im Folgenden verzichtet, um eine Verzerrung der entsprechenden Ergebnisse auszuschließen.

Im vorliegenden Dossier wurde daher ausschließlich der SF-36 v2-Fragebogen mit Fokus auf die körperlichen und mentalen Gesamtscores („körperliches Wohlbefinden“ und „psychisches Wohlbefinden“) berücksichtigt, weil dieser für die spezifische Betrachtung von Patienten mit Diabetes mellitus die höchste Validität besitzt.

Die Validität des SF-36-Fragebogens bei der Beurteilung der Belastung von Patienten und beim Vergleich krankheitsspezifischer Orientierungswerte im Vergleich zu Normwerten in der Allgemeinbevölkerung lässt sich anhand von zahlreichen Studien zu unterschiedlichsten

Krankheiten nachweisen, darunter auch spezifisch für Patienten mit Diabetes mellitus (66, 67).

Operationalisierung: Der SF-36-Fragebogen soll vom Patienten selbst ausgefüllt werden (unter Geheimhaltung vor dem Klinikpersonal) und wurde für einen minimalen Zeitaufwand der Patienten (ca. 20 Minuten) entwickelt. Der Fragebogen soll zu den Visiten ausgefüllt werden, vorzugsweise nach der Erhebung sämtlicher nüchtern zu ermittelnden Werte, jedoch vor jeglicher anderer mit der Visite assoziierter Prozedur. Sämtliche Fragebögen stehen den Patienten in der entsprechenden validierten Sprachversion zur Verfügung.

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

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.

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.

Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten

Zur meta-analytischen Auswertung der Ergebnisse liegt eine aktuell publizierte, prospektive Meta-Analyse von Ratner et al. (68) vor. Die Autoren fassen die Studien RCT NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672, die jeweils ausschließlich insulinnaive Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 behandelten, hinsichtlich folgender Endpunkte zusammen:

- Patienten mit bestätigter Hypoglykämie (<3,1 mmol/l) oder schweren Episoden
- Patienten mit nächtlicher bestätigter Hypoglykämie (bestätigte Hypoglykämie im Zeitraum zwischen inkl. 00:01 bis inkl. 05:59 Uhr)
- Patienten mit schwerer Hypoglykämie (Gabe von Kohlenhydraten, Glucagon oder i. v. Glucose erforderlich).

Die quantitative Zusammenfassung erfolgt als Meta-Analyse individueller Patientendaten (Individual Patient Data, IPD) jeder einbezogenen Studie.

Die drei einbezogenen Studien sind randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Treat-to-Target-Studien der klinischen Phase-IIIa von 52 Wochen (NN1250-3579) bzw. 26 Wochen Dauer (NN1250-3586 und NN1250-3672).

Die Studie NN1250-3668 wurde nicht in die Meta-Analyse einbezogen, da - im Gegensatz zu den oben genannten Studien - ein Teil der eingeschlossenen Patienten mit einer (Basal-) Insulintherapie vorbehandelt war, d. h. nicht insulinnaiv war. Die Studie besitzt zusätzlich einen dritten Studienarm mit flexibler Dosierung von Insulin degludec. Die in diesem Arm behandelten Patienten erhielten morgens und abends präspezifiziert alternierende Dosisstärken, was nicht der vorgesehenen klinischen Anwendung von Insulin degludec entspricht.

Die Meta-Analysen wurden auf Basis vorheriger Diskussion und Abstimmung mit den Zulassungsbehörden durchgeführt und durch diese - vor Entblindung der Daten der einzelnen

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

Studien - einem Review unterzogen. Den Kommentaren der Reviewer wurde in Form zusätzlicher Analysen Rechnung getragen (Auswertung von Hypoglykämien während der Erhaltungsphase nach dem Erreichen stabiler glykämischer Kontrolle und einer stabilen Dosis nach aktiver Titration). Die Analyse wurde für das Full Analysis Set (FAS) durchgeführt.

Primärer Endpunkt dieser IPD-Analyse waren die bestätigten Hypoglykämien (Tag und Nacht). Nächtliche bestätigte Episoden (von 00:01 bis 05:59 Uhr) sowie schwere Hypoglykämien, als Teilmenge aller bestätigten Episoden, wurden separat ausgewertet.

Veränderungen der hypoglykämischen Raten wurden zwischen den Studienarmen während der Titrationsphase (Behandlungswochen 0 bis inkl. 15) und der Erhaltungsphase (Woche 16 bis Studienende) verglichen. Gemessen wurden dabei Hypoglykämien, welche zwischen dem ersten Behandlungstag bis zu sieben Tage nach Behandlungsende auftraten (behandlungsbedingte hypoglykämische Episoden).

Die Hypoglykämien wurden für jeden Studienteilnehmer gezählt, dividiert durch dessen Expositionsdauer und mittels eines negativen binomialen Regressionsmodells - kontrollierend den Einfluss der Variablen Studie, Typ des Diabetes mellitus, Diabetestherapie bei Screening, Geschlecht, Region und Alter - analysiert. Das negative Binomialmodell - eine Erweiterung des Poisson-Modells - berücksichtigt die Heterogenität zwischen Patienten infolge der Varianz der Messwerte einer Person (within-subject correlation).

Sensitivitätsanalysen wurden sowohl ohne Kovariable als auch mittels Berücksichtigung der Behandlungsinteraktion als zufälligem Effekt durchgeführt. Die hypoglykämischen Raten werden als Anzahl Episoden pro Patient*Expositionsdauer dargestellt. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen werden als Rate Ratio (Insulin degludec/ Insulin glargin; RR) mit ihrem 95%-Konfidenzintervall (KI) berichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In den Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 wurden Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Veränderung des HbA_{1c}-Wertes anhand des FAS durchgeführt.

Sämtliche nach der Randomisierung und zu den geplanten Zeiten gemessenen HbA_{1c}-Werte wurden zudem, soweit möglich, in einem gemischten linearen Modell mithilfe einer unstrukturierten Residual-Kovarianzmatrix analysiert. Diese Vorgehensweise beruhte auf der Annahme, dass lediglich zufällige Daten fehlten (Missing At Random, MAR) gemäß der von Rubin definierten Taxonomie (69). Die Ergebnisse sollten mit denjenigen verglichen werden, die mittels der Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode auf fehlende Daten hin adjustiert wurden. Jegliche ausgeprägte Diskrepanz bezüglich der Behandlungsunterschiede zwischen dem MAR- und LOCF-Ansatz sollte im Studienbericht dokumentiert werden.

Die Änderung eines HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem jeweiligen Wert zu Studienbeginn wurde zudem mithilfe eines vereinfachten Modells untersucht, das über die Behandlung als festen Faktor und den HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als Kovariable verfügte, um die Sensitivität der Ergebnisse gegenüber dem Ein- und Ausschluss von festen Faktoren und Kovariablen zu prüfen.

In der Studie NN1250-3586 wurde außerdem ein auf den regionalen Parameter adjustiertes Modell angepasst. Dies enthält die festen Faktoren Behandlungsarm, Antidiabetes-Therapie beim Screening, Geschlecht und Land sowie die Kovariablen Alter und HbA_{1c}-Ausgangswert.

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.

A priori geplante Subgruppenanalysen

In den jeweiligen Protokollen der Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 waren keine zu analysierenden Subgruppenmerkmale oder Subgruppenanalysen vorab definiert und geplant.

Vergleich der Ergebnisse innerhalb von Subpopulationen

Für die Bewertung möglicher Subgruppeneffekte werden zu den im Anwendungsgebiet liegenden Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 die Daten einer zuvor geplanten Meta-Analyse herangezogen (70). Diese Meta-Analyse schließt auch die in Anwendungsgebiet C (Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2) liegende Studie NN1250-3582 ein. Darin wurden die Endpunkte „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ und „bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht)“ jeweils in den Subgruppen der Variablen Geschlecht (männlich / weiblich) und Alter (18-65 Jahre / >65-75 Jahre / >75 Jahre) betrachtet. Es werden die p-Werte zu den Interaktionsparametern zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppenfaktor in dem für die Analyse des jeweiligen Endpunktes verwendeten Modell (HbA_{1c}: ANCOVA-Modell; bestätigte Hypoglykämien: negativ-binomiales Regressionsmodell) dargestellt und analysiert.

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.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

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. Lühmann, 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.

- *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 keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

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 4-12: 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)
NN1250-1836	ja	ja	Abgeschlossen	22 Wochen (Behandlungsdauer 16 Wochen)	IDegD (=100 DE/ml (1 DE=9 nmol) 1x täglich) +Met IDegE (=100 DE/ml (1 DE=6 nmol) 1x täglich) +Met IDegD (=100 DE/ml (1 DE=9 nmol) Mo./Mi./ Fr.)+Met IGlar (100 E/ml 1x täglich) +Met
NN1250-3579 (mit Verlängerung NN1250-3643)	ja	ja	Abgeschlossen (Verlängerungsphase laufend)	55 Wochen (Behandlungszeit 52 Wochen) (Behandlungszeit mit Verlängerung insgesamt 104 Wochen)	IDeg (100 E/ml, s. c., 1x täglich) + Met±DPP-IV-Inhibitor IGlar (100 E/ml, s. c., 1x täglich) + Met±DPP-IV-Inhibitor
NN1250-3580	ja	ja	Abgeschlossen	29 Wochen (Behandlungsdauer 26 Wochen)	IDeg (100 E/ml, s. c., 1x täglich) + 1 oder 2 OAD Sitagliptin (100 mg, oral, 1x täglich) + 1 oder 2 OAD (OAD=Met/SU/Glinide/Pioglitazon)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NN1250-3586	ja	ja	Abgeschlossen	28 Wochen (Behandlungszeit 26 Wochen)	IDeg (100 E/ml, s. c., 1x täglich abends) +OAD IGlar (100 E/ml, s. c., 1x täglich) +OAD
NN1250-3587	nein	ja	Laufend	26 Wochen	IDeg+Met IGlar+Met
NN1250-3668	ja	ja	Abgeschlossen	29 Wochen (Behandlungszeit 26 Wochen)	IDeg (100 E/ml, s. c., 1x täglich flexibel- Mo., Mi., Fr.: morgens/ Di., Do., Sa., So.: abends) ±OAD IDeg (100 E/ml, s. c., 1x täglich zum Abendessen) ±OAD IGlar (100 E/ml, s. c., 1x täglich) ± OAD
NN1250-3672	ja	ja	Abgeschlossen	29 Wochen (Behandlungszeit 26 Wochen)	IDeg (200 E/ml, s. c., 1x täglich zum Abendessen) + Met±DPP-IV- Inhibitor IGlar (100 E/ml, s. c., 1x täglich) + Met±DPP-IV- Inhibitor
NN9068-3697	nein	ja	Abgeschlossen	26 Wochen	IDeg+Met ±Pioglitazon IDeg/Liraglutid +Met±Pioglitazon Liraglutid+Met ±Pioglitazon

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NN1250-3718	ja	ja	Abgeschlossen	26 Wochen	IDeg (200 E/ml, dreimal wöchentlich) +Met±DPP-IV-Inhibitor IGlar (1x täglich) +Met±DPP-IV-Inhibitor
NN1250-3724	ja	ja	Abgeschlossen	26 Wochen	IDeg (200 E/ml, dreimal wöchentlich) +Met±DPP-IV-Inhibitor IGlar (1x täglich) +Met±DPP-IV-Inhibitor
NN1250-3846	nein	ja	Abgeschlossen	26 Wochen	IDeg+Met IDeg (schrittweise angepasst)+Met
NN1250-3923	nein	ja	Abgeschlossen	22 Wochen	IDeg+Met IDeg 200 E/ml+Met
NN1250-3943	nein	ja	Abgeschlossen	32 Wochen	IDeg+Met IGlar+Met
NN1250-3998	nein	ja	Laufend	32 Wochen	IDeg±Met IGlar±Met

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
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
NN9068-3912	nein	ja	Abgeschlossen	26 Wochen	IDeg+Met IDeg/Liraglutid+Met
IDeg: Insulin degludec; IGLar: Insulin glargin; DE: Dosierungseinheit; Met : Metformin; Mo.: Montag; Di.: Dienstag; Mi.: Mittwoch; Do.: Donnerstag; Fr.: Freitag; Sa.: Samstag; So.: Sonntag; DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; OAD: orale Antidiabetika; E: Einheit; s. c.: subkutan; SU: Sulfonylharnstoff; IDegD:900 nmol/ml; IDegE: Insulin degludec 600 nmol/ml					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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. März 2014 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: 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
NN1250-1836	Die Studiendauer ist zu kurz
NN1250-3580	Die Studie ermöglicht keinen Vergleich zur ZVT.
NN1250-3587	Die Studie läuft noch, es sind keine Ergebnisse verfügbar.
NN9068-3697	Die Studie ermöglicht keinen Vergleich zur ZVT.
NN1250-3718	Die Behandlung erfolgte dreimal wöchentlich. Dies entspricht nicht der Zulassung.
NN1250-3724	Die Behandlung erfolgte dreimal wöchentlich. Dies entspricht nicht der Zulassung.
NN1250-3846	Die Studie ermöglicht keinen Vergleich zur ZVT.
NN1250-3923	Die Studiendauer ist zu kurz
NN1250-3943	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.
NN9068-3912	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.

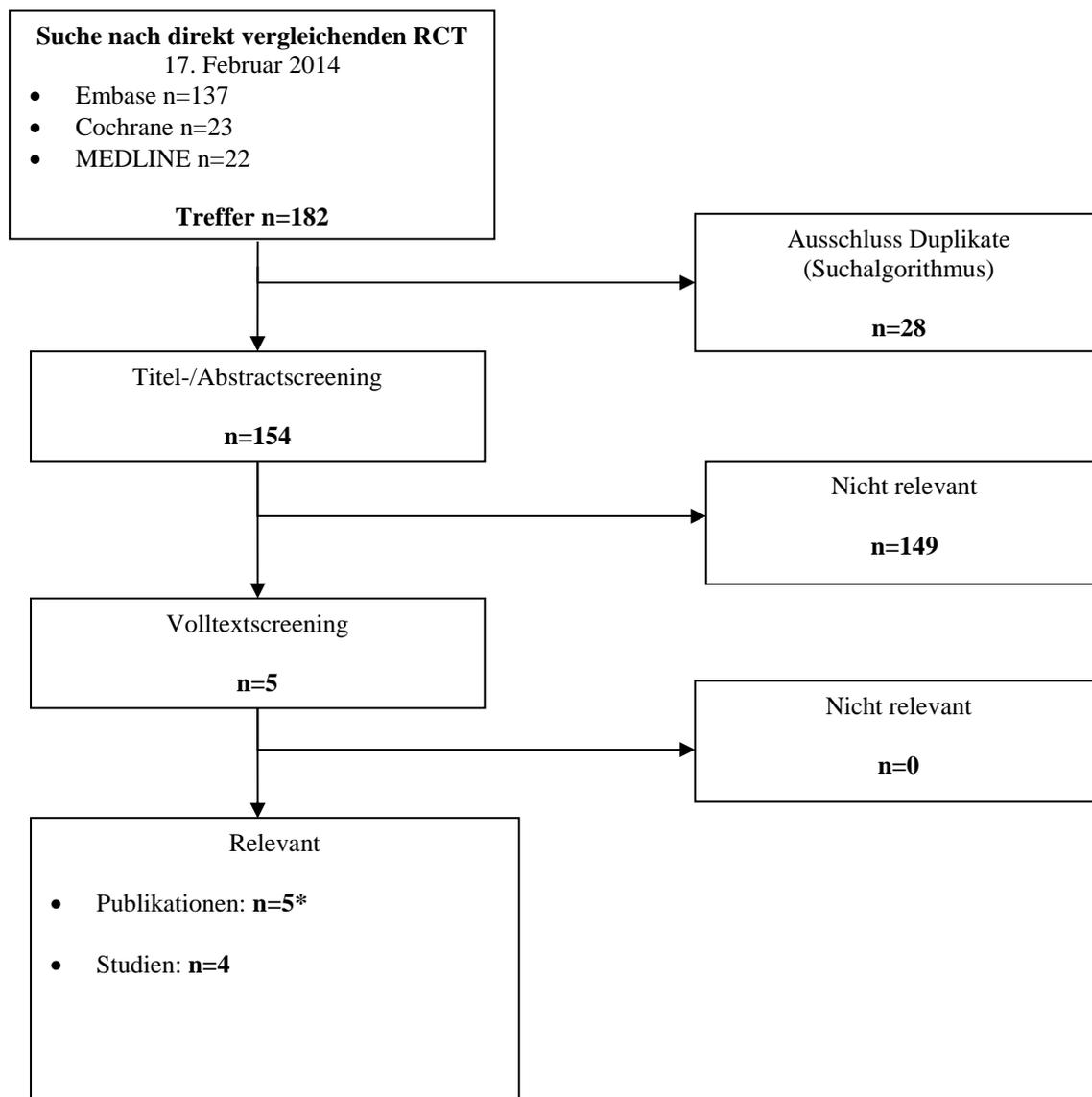


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Identifizierte Publikationen: (71-75)

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 4-12) 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 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
NN1250-3579 (mit Verlängerung NN1250-3643)	clinicaltrials.gov (76) EU-CTR (77, 78) ICTRP (79, 80)	ja	ja	Abgeschlossen
NN1250-3586	clinicaltrials.gov (81) ICTRP (82)	ja	ja	Abgeschlossen
NN1250-3668	clinicaltrials.gov (83) EU-CTR (84) ICTRP (85)	ja	ja	Abgeschlossen
NN1250-3672	clinicaltrials.gov (86) EU-CTR (87) ICTRP (88)	ja	ja	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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. Februar 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 4-15: 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)						
NN1250-3579 (mit Verlängerung NN1250-3643)	ja	ja	nein	ja (33)	ja (76-80)	ja (74, 75)
NN1250-3586	ja	ja	nein	ja (36)	ja (81, 82)	ja (73)
NN1250-3668	ja	ja	nein	ja (34)	ja (83-85)	ja (72)
NN1250-3672	ja	ja	nein	ja (35)	ja (86-88)	ja (71)
<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 Studien wird in Tabelle 4-16 dargestellt. Daran schließt sich die Charakterisierung der Intervention (Tabelle 4-17) und die ausführliche Charakterisierung der Studienpopulation (Tabelle 4-18 bis Tabelle 4-21) an. Die Angaben in diesem Abschnitt wurden den Studienberichten entnommen (33-36).

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NN1250-3579 (mit Verlängerung NN1250- 3643)	RCT, Phase III, offen, parallel, zweiarmig, multizentrisch, Treat- to-Target (166 Zentren in 12 Ländern)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 seit ≥6 Monaten, insulinnaiv <u>Vorbehandlung:</u> Met (Mono- oder Kombinations- therapie mit SU, Gliniden, DPP-IV- Inhibitoren, Alpha- Glucosidase- Inhibitoren) <u>HbA_{1c}:</u> einschließlich 7–10%	IDeg (n=773) IGlar (n=257)	Gesamtdauer für den Patienten: 55 Wochen <u>Screening:</u> 1. Visite <u>Randomisierung:</u> 2. Visite, bisherige OAD-Therapie wird eingestellt (außer Met und DPP-IV- Inhibitoren) <u>Behandlung:</u> 52 Wochen (3. bis 41. Visite) nach letzter Behandlungsvisite Wechsel auf NPH- Insulin-Behandlung und OAD <u>Follow up-Phase:</u> 1 Woche NPH- Insulin und OAD- Behandlung Angebot für Verlängerungsstudie (NN1250-3643)	Österreich, Belgien, Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Norwegen, Serbien, Spanien, USA 9/2009 – 1/2011	<u>Primärer Endpunkt</u> HbA _{1c} (%) -Änderung in 52 Wochen im Vergleich vom Ausgangswert zum Ende der Studie (IDeg vs. IGlar beide in Kombination Met±DPP-IV- Inhibitoren) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • HbA_{1c} • Hypoglykämien • Gemeinsame Betrachtung HbA_{1c} und Hypoglykämien • Unerwünschte Ereignisse • Lebensqualität

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NN1250-3586	RCT, Phase III, offen, parallel, zweiarmlig, multizentrisch, Treat- to-Target (52 Zentren in 6 asiatischen Ländern)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 seit ≥6 Monaten, insulinnativ <u>Vorbehandlung:</u> Monotherapie Met oder SU oder Kombi- nationstherapien: <ul style="list-style-type: none"> • Met+(SU±Alpha -Glucosidase- Inhibitoren ±DPP-IV- Inhibitoren) • SU+(Alpha- Glucosidase- Inhibitoren ±DPP-IV- Inhibitoren) • Met+SU+(Alpha -Glucosidase- Inhibitoren oder DPP-IV- Inhibitoren) <u>HbA_{1c}:</u> einschließlich 7–10%	IDeg (n=289) IGlar (n=146)	Gesamtdauer für den Patienten: ca. 28 Wochen <u>Screening:</u> 1. Visite <u>Randomisierung:</u> 2. Visite, bisherige Anitdiabetes- Therapie (außer DPP-IV-Inhibitoren) wird eingestellt. <u>Behandlung:</u> 26 Wochen (3. bis 28. Visite) nach letzter Behandlungsvisite Wechsel auf NPH- Insulin-Behandlung und OAD <u>Follow up-Phase:</u> mind. 1 Woche NPH- Insulin und OAD- Behandlung	Hong Kong, Japan, Malaysia, Südkorea, Thailand und Taiwan 2/2010 – 12/2010	<u>Primärer Endpunkt</u> HbA _{1c} (%) -Änderung in 26 Wochen im Vergleich vom Ausgangswert zum Ende der Studie (IDeg vs. IGLar beide in Kombination Met±OAD) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Änderung des HbA_{1c}-Wertes • Hypoglykämien • Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien • Unerwünschte Ereignisse • Lebensqualität

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NN1250-3668	RCT, Phase III, offen, parallel, dreiarmlig, multizentrisch, Treat-to-Target (69 Zentren in 14 Ländern)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ≥ 6 Monaten, mit lang wirkendem Insulin vorbehandelt oder insulinnaiv <u>Vorbehandlung:</u> OAD (Mono- oder Kombinations-therapie) oder lang wirkendes Insulin \pm 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 \pm OAD als Vortherapie)	IDeg Flex (n=229) IDeg OD (n=228) IGlar OD (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>Primärer Endpunkt</u> HbA _{1c} (%) -Änderung nach 26 Wochen Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert (IDeg Flex vs. IGlar OD beide in Kombination mit OAD) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Änderung des HbA_{1c}-Wertes • Hypoglykämien • Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien • Unerwünschte Ereignisse • Lebensqualität

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NN1250-3672	RCT, Phase III, offen, parallel, zweiarmlig, multizentrisch, Treat- to-Target (106 Zentren in 8 Ländern)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 seit ≥6 Monaten, insulinnativ <u>Vorbehandlung:</u> Met (Mono- oder Kombinations- therapie mit SU, Gliniden, DPP-IV- Inhibitoren, Alpha- Glucosidase- Inhibitoren) <u>HbA_{1c}:</u> einschließlich 7–10%	IDeg (n=230) IGlar (n=230)	Gesamtdauer für den Patienten: ca. 29 Wochen <u>Screening:</u> 1. Visite <u>Randomisierung:</u> 2. Visite (1 Woche später) bisherige OAD-Therapie wird eingestellt (außer Met und DPP-IV- Inhibitoren) <u>Behandlung:</u> 26 Wochen <u>Follow up-Phase:</u> 1 Woche, Therapie mit NPH-Insulin + Met + DPP-IV- Inhibitoren	Kanada, Frankreich, Irland, Russland, Südafrika, Ukraine, UK, USA 3/2010 – 11/2010	<u>Primärer Endpunkt</u> HbA _{1c} (%) -Änderung nach 26 Wochen Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert (IDeg vs. IGlar beide in Kombination Met±DPP-IV- Inhibitoren) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Änderung des HbA_{1c}-Wertes • Hypoglykämien • Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien • Unerwünschte Ereignisse • Lebensqualität
<p>IDeg: Insulin degludec; Flex: flexible Dosierung; IGlar: Insulin glargin; Met: Metformin; SU: Sulfonylharnstoff; DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; OAD: orale Antidiabetika, NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; OD: Once Daily; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin</p>						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	IDeg OD±OAD	IDeg Flex±OAD	IGlar OD±OAD	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<p>NN1250-3579 (mit Verlängerung NN1250-3643)</p>	<p>IDeg (100 E/ml, s. c., 1x täglich) + Met ± DPP-IV-Inhibitor</p>	-	<p>IGlar (100 E/ml, s. c., 1x täglich) + Met ± DPP-IV-Inhibitor</p>	<p>offenes Studiendesign</p> <p>Nach 1. Visite absetzen bisheriger Medikamente bis auf Met und DPP-IV-Inhibitor.</p> <p>Ab 2. Visite 52 Wochen Behandlung mit IDeg zum Abendessen und IGLar täglich zur gleichen Zeit mit 3 ml-Pens für die subkutane Insulin Injektion.</p> <p>Beides wurde zusätzlich zu Met- und/oder DPP-IV-Inhibitor verabreicht, die der Patient vor der Randomisierung eingenommen hatte.</p> <p>Nach Behandlungsende wechselte der Patient auf NPH-Insulin (100 I.E./ml, s. c., 2x täglich) in der Follow up-Phase von 1 Woche.</p> <p>Allen Patienten wurde nach Ende der Studie eine Verlängerungsstudie (NN1250-3643) angeboten.</p>
<p>NN1250-3586</p>	<p>IDeg (100 E/ml, s. c., 1x täglich abends) + OAD</p>	-	<p>IGlar (100 E/ml, s. c., 1x täglich) + OAD</p>	<p>offenes Studiendesign</p> <p>Ab der 2. Visite wurden DPP-IV-Inhibitoren abgesetzt, andere bisherige Antidiabetes-Therapien wurden beibehalten.</p> <p>Nach 26 Wochen Behandlung (3. bis 28. Visite) Wechsel auf NPH-Insulin-Behandlung und OAD (Follow up-Phase).</p>

Studie	IDeg OD±OAD	IDeg Flex±OAD	IGlar OD±OAD	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<p>=> -2 E (bei einer vorherigen Dosis >45 E, wird eine Reduktion um 5% empfohlen)</p> <p>Mit Ausnahme von DPP-IV-Inhibitoren behielten die Patienten ihre laufende OAD-Behandlung bei.</p>				
<p>NN1250-3668</p>	<p>IDeg (100 E/ml s. c., 1x täglich zum Abendessen) ± OAD</p>	<p>IDeg (s. c., 1x täglich Flex: Mo., Mi., Fr.: morgens/ Di., Do., Sa., So.: abends in definierten Intervallen von 8-40 Std. zwischen den Dosen) ± OAD</p>	<p>IGlar (s. c., 1x täglich nach Zulassung) ± OAD</p>	<p>offenes Studiendesign Alle Insulin-Injektionen wurden subkutan mit 3ml-Pens (100 E/ml) verabreicht. Nach einer Behandlung von 26 Wochen folgte eine einwöchige Follow up-Phase mit einer NPH-Insulin Behandlung (100 E/ml, s. c.).</p> <p>Alle Insulin-Injektionen wurden subkutan mit Pens verabreicht. Insulinnaive Patienten starteten mit 10 E IDeg oder IGLar. Bei vorheriger Therapie mit 1x täglich lang wirkendem Insulin wurden die Anzahl der Einheiten beibehalten. Bei vorheriger Therapie mit lang wirkendem Insulin mehr als 1x täglich 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 offensichtliche Erklärung => -4 E (bei einer vorherigen Dosis >45 E, wird eine Reduktion um 10% empfohlen) - <3,9 mmol/l (<70 mg/dl) ohne offensichtliche Erklärung => -2 E (bei einer vorherigen 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>

Studie	IDeg OD±OAD	IDeg Flex±OAD	IGlar OD±OAD	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
NN1250-3672	IDeg (s. c., 1x täglich zum Abendessen) + Met ± DPP-IV-Inhibitor	-	IGlar (s. c., 1x täglich zum Abendessen) + Met ± DPP-IV-Inhibitor	offenes Studiendesign Nach 1. Visite absetzen bisheriger Medikamente bis auf Met und DPP-IV-Inhibitoren. Ab 2. Visite 26 Wochen Behandlung mit IDeg (200 E/ml) 1x täglich+Met ±DPP-IV-Inhibitor und IGlar (100 E/ml) 1x täglich+Met±DPP-IV-Inhibitor subkutan mit 3 ml-Pens. Eine Woche Follow up-Phase mit NPH-Insulin+Met±DPP-IV-Inhibitor.
<p>Die Insulindosis startete mit 10 E IDeg bzw. IGlar. Die Insulindosis (IDeg oder IGlar) wurde angepasst an die Durchschnittswerte der Nüchternplasmaglucose (vor dem Frühstück, gemessen an drei aneinander folgenden Tagen) entsprechend folgendem Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <5,0 mmol/l (<90 mg/dl) => keine Anpassung - <7,0 mmol/l (<126 mg/dl) => +2 E - <8,0 mmol/l (<144 mg/dl) => +4 E - <9,0 mmol/l (<162 mg/dl) => +6 E - ≥9,0 mmol/l (≥162 mg/dl) => +8 E - <3,1 mmol/l (<56 mg/dl) ohne offensichtliche Erklärung => -4 E (bei einer vorherigen Dosis >45 E, wird eine Reduktion um 10% empfohlen) - <3,9 mmol/l (<70 mg/dl) ohne offensichtliche Erklärung => -2 E (bei einer vorherigen Dosis >45 E, wird eine Reduktion um 5% empfohlen) 				
<p>DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; E: Einheiten; Flex: flexible Dosierung; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; Met: Metformin; OAD: orale Antidiabetika; s. c.: subkutan; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; OD: Once Daily; I.E.: Internationale Einheit; Mo.: Montag; Di.: Dienstag; Mi.: Mittwoch; Do.: Donnerstag; Fr.: Freitag; Sa.: Samstag; So.: Sonntag</p>				

Im Folgenden werden die Populationen der eingeschlossenen Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 auf Basis des FAS charakterisiert (Tabelle 4-18 bis Tabelle 4-21). Dafür werden die Patienten in beiden Behandlungsarmen bezüglich der Demografie, der Diabetes Vorerkrankung, ihrer Ethnizität, ihrer ethnischen Zugehörigkeit sowie der Region verglichen.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Demografie/ Diabetes Vorerkrankung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Geschlecht w (%) / m (%)	Alter (Jahre) MW (SD)	Körpergewicht (kg) MW (SD)	Körpergröße (m) MW (SD)
NN1250-3579					
IDeg	773	302 (39,1)/471 (60,9)	59,3 (9,7)	89,4 (17,7)	1,7 (0,1)
IGlar	257	90 (35,0)/167 (65,0)	58,7 (9,9)	91,8 (15,8)	1,7 (0,1)
NN1250-3586	289	131 (45,3)/158 (54,7)	58,8 (9,8)	64,9 (11,5)	1,6 (0,1)
IDeg	146	71 (48,6)/75 (51,4)	58,1 (10,1)	67,4 (11,6)	1,6 (0,1)

Studie Gruppe	N	Geschlecht w (%) / m (%)	Alter (Jahre) MW (SD)	Körpergewicht (kg) MW (SD)	Körpergröße (m) MW (SD)
IGlar					
NN1250-3668					
IDeg Flex	229	94 (41,0)/135 (59,0)	56,2 (10,3)	-	1,7 (0,1)
IDeg OD	228	104 (45,6)/124 (54,4)	56,5 (9,6)	-	1,7 (0,1)
IGlar OD	230	119 (51,7)/111 (48,3)	56,7 (8,8)	-	1,6 (0,1)
NN1250-3672					
IDeg	228	109 (47,8)/119 (52,2)	57,8 (9,0)	92,2 (18,5)	1,7 (0,1)
IGlar	229	105 (45,9)/124 (54,1)	57,3 (9,4)	92,7 (18,4)	1,7 (0,1)
Studie Gruppe	N	BMI (kg/m²) MW (SD)	Diabetesdauer (Jahre) MW (SD)	HbA_{1c} (%) MW (SD)	NPG (mmol/l) MW (SD)
NN1250-3579					
IDeg	773	30,9 (4,8)	9,4 (6,3)	8,2 (0,8)	9,6 (2,6)
IGlar	257	31,6 (4,4)	8,6 (5,7)	8,2 (0,8)	9,7 (2,6)
NN1250-3586					
IDeg	289	24,6 (3,4)	11,8 (6,5)	8,4 (0,8)	8,4 (2,1)
IGlar	146	25,8 (3,7)	11,1 (6,5)	8,5 (0,8)	8,6 (1,9)
NN1250-3668					
IDeg Flex	229	29,3 (4,6)	10,8 (6,9)	8,5 (1,0)	9,0 (2,6)
IDeg OD	228	29,4 (4,9)	10,3 (6,7)	8,4 (0,9)	8,8 (2,8)
IGlar OD	230	30,0 (4,7)	10,8 (6,4)	8,4 (0,9)	9,0 (2,8)
NN1250-3672					
IDeg	228	32,2 (5,4)	8,4 (6,7)	8,3 (1,0)	9,6 (2,9)
IGlar	229	32,7 (5,3)	8,0 (5,6)	8,2 (0,9)	9,7 (2,6)

BMI: Body Mass Index, SD: Standardabweichung, Flex = flexible Dosierung; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; MW: Mittelwert; NPG: Nüchternplasmaglukose; w: weiblich; m: männlich; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; OD: Once Daily

In der Studie NN1250-3579 wiesen beide Behandlungsarme im Analyse-Set (FAS) eine vergleichbare Demografie und ähnliche Charakteristika der Diabetes Vorerkrankung auf. Von den 773 (257) Patienten in der Insulin degludec-Gruppe (Insulin glargin-Gruppe) waren 39,1% (35,0%) Frauen und die Patienten waren im Mittel 59,3 (58,7) Jahre alt. Sie waren durchschnittlich bereits 9,4 (8,6) Jahre an Diabetes erkrankt und wiesen einen mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 8,2% (8,2%) auf.

Die beiden Behandlungsarme der Studie NN1250-3586 wiesen ebenfalls eine vergleichbare Demografie und ähnliche Charakteristika zur Diabetes Vorerkrankung auf. Von den 289 (146) Patienten in der Insulin degludec-Gruppe (Insulin glargin-Gruppe) waren 45,3% (48,6%) Frauen und die Patienten waren im Mittel 58,8 (58,1) Jahre alt. Sie waren durchschnittlich bereits 11,8 (11,1) Jahre an Diabetes erkrankt und wiesen einen mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 8,4% (8,5%) auf.

In der Studie NN1250-3668 zeigte sich in allen drei Behandlungsarmen eine vergleichbare Demografie sowie ähnliche Charakteristika der Diabetes Vorerkrankung. Von den 229 (228; 230) Patienten in der IDeg Flex-Gruppe (IDeg OD-Gruppe; IGlär OD-Gruppe) waren 41,0% (45,6%; 51,7%) Frauen und die Patienten waren im Mittel 56,2 (56,5; 56,7) Jahre alt. Sie waren durchschnittlich bereits 10,8 (10,3; 10,8) Jahre an Diabetes erkrankt und wiesen einen mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 8,5% (8,4%; 8,4%) auf.

Eine vergleichbare Demografie und ähnliche Ausgangswerte zur Diabetes Vorerkrankung zeigten sich auch im FAS der Studie NN1250-3672. Von den 228 (229) Patienten in der Insulin degludec-Gruppe (Insulin glargin-Gruppe) waren 47,8% (45,9%) Frauen und die Patienten waren im Mittel 57,8 (57,3) Jahre alt. Sie waren durchschnittlich bereits 8,4 (8,0) Jahre an Diabetes erkrankt und wiesen einen mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 8,3% (8,2%) auf.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Ethnizität)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Ethnizität n (%)		
		Hispanisch/Latino	Nicht hispanisch/Latino	Nicht zutreffend
NN1250-3579				
IDeg	773	129 (16,7)	620 (80,2)	24 (3,1)
IGlar	257	48 (18,7)	200 (77,8)	9 (3,5)
NN1250-3586				
IDeg	289	0 (0,0)	289 (100,0)	0 (0,0)
IGlar	146	0 (0,0)	146 (100,0)	0 (0,0)
NN1250-3668				
IDeg Flex	229	17 (7,4)	212 (92,6)	0 (0,0)
IDeg OD	228	31 (13,6)	197 (86,4)	0 (0,0)
IGlar OD	230	25 (10,9)	205 (89,1)	0 (0,0)
NN1250-3672				
IDeg	228	20 (8,8)	208 (91,2)	0 (0,0)
IGlar	229	16 (7,0)	209 (91,3)	4 (0,9)
IDeg: Insulin degludec; IGlär: Insulin glargin; Flex = flexible Dosierung; OD: Once Daily				

Beide Behandlungsgruppen der Studie NN1250-3579 waren auch bezüglich der Ethnizität der Patienten ausgeglichen. Von den Insulin degludec-Patienten waren 16,7% hispanischer und 80,2% nicht-hispanischer Abstammung. Im Insulin glargin-Arm war das Verhältnis ähnlich (18,7% hispanisch vs. 77,8% nicht-hispanisch). Der Anteil der Patienten mit hispanischer Ethnizität war in den Studien NN1250-3668 und NN1250-3672 etwas geringer und ebenfalls über die Behandlungsarme vergleichbar. Die Studie NN1250-3586 wurde ausschließlich in Asien durchgeführt, so dass in dieser Studie keine Patienten hispanischer Abstammung beobachtet wurden.

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ethnische Zugehörigkeit) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Ethnische Zugehörigkeit n (%)							
		Weiß	Schwarz/ afroameri- kanisch	Inder	Asiaten (Nicht- Inder)	Indianer/ Ureinwoh- -ner Alaskas	Hawaiia- ner/ Pazifische Insulaner	Nicht zutreffend	Andere
NN1250- 3579									16
IDeg	773	680 (88,0)	57 (7,4)	8 (1,0)	10 (1,3)	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	(2,1)
IGlar	257	231 (89,9)	16 (6,2)	3 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	5 (1,9)
NN1250- 3586					284 (98,3)				
IDeg	289	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,7)	142	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
IGlar	146	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,7)	(97,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
NN1250- 3668									
IDeg Flex	229	151 (65,9)	3 (1,3)	49 (21,4)	21 (9,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,2)
IDeg OD	228	153 (67,1)	8 (3,5)	46 (20,2)	20 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
IGlar OD	230	154 (67,0)	6 (2,6)	50 (21,7)	20 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
NN1250- 3672									
IDeg	228	180 (78,9)	31 (13,6)	5 (2,2)	3 (1,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	16 (7,0)	7 (3,1)
IGlar	229	178 (77,7)	32 (14,0)	3 (1,3)	6 (2,6)	1 (0,4)	1 (0,4)	19 (8,3)	4 (1,7)

IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; Flex: flexible Dosierung; OD: Once Daily

Die Studienpopulation der NN1250-3579 Studie umfasste im Insulin degludec-Arm zu 88,0% weiße Patienten (Insulin glargin: 89,9%). Außerdem waren in der Insulin degludec-Gruppe (Insulin glargin-Gruppe) 7,4% (6,2%) schwarze bzw. afroamerikanische Patienten und 1,0% (1,2%) Inder vertreten. Die Studie NN1250-3672 wies einen ähnlichen Anteil an weißen Patienten (Insulin degludec: 78,9%; Insulin glargin: 77,7%), schwarzen bzw. afroamerikanischen Patienten (Insulin degludec: 13,6%; Insulin glargin: 14,0%) sowie an Indern (Insulin degludec: 2,2%; Insulin glargin: 1,3%) auf. In der Studie NN1250-3668 waren ebenfalls überwiegend weiße Patienten (IDeg Flex: 65,9%; IDeg OD: 67,1%; IGlar OD: 67,0%) vertreten. Darüber hinaus umfasste die Studienpopulation dieser Studie vor allem Inder (IDeg Flex 21,4%; IDeg OD: 20,2%; IGlar OD: 21,7%) sowie andere Asiaten (IDeg Flex 9,2%; IDeg OD: 8,8%; IGlar OD: 8,7%). Unter 5% der Studienpopulation der Studie NN1250-3668 waren schwarze bzw. afroamerikanische Patienten. Die Studie NN1250-3586 umfasste fast ausschließlich Asiaten (Insulin degludec: 98,3%; Insulin glargin: 97,3%). Der Anteil an weißen Patienten in den vier eingeschlossenen Studien insgesamt lag bei 66,2%, so dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit gewährleistet ist.

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Region) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Region n (%)				
		Europa*	Nordamerika	Südamerika	Südafrika	Asien
NN1250-3579						
IDeg	773	394 (51,0)	379 (49,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
IGlar	257	137 (53,3)	120 (46,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
NN1250-3586						
IDeg	289	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	289 (100,0)
IGlar	146	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	146 (100,0)
NN1250-3668						
IDeg Flex	229	134 (58,5)	0 (0,0)	16 (7,0)	11 (4,8)	68 (29,7)
IDeg OD	228	121 (53,1)	0 (0,0)	30 (13,2)	17 (7,5)	60 (26,3)
IGlar OD	230	130 (56,5)	0 (0,0)	24 (10,4)	12 (5,2)	64 (27,8)
NN1250-3672						
IDeg	228	85 (37,3)	136 (59,6)	0 (0,0)	7 (3,1)	0 (0,0)
IGlar	229	84 (36,7)	134 (58,5)	0 (0,0)	11 (4,8)	0 (0,0)
*einschließlich Israel und Russland						
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; Flex: flexible Dosierung; OD: Once Daily						

Der Großteil der Patienten der Studien NN1250-3579, NN1250-3668 sowie der Studie NN1250-3672 wurden in Europa und Nordamerika rekrutiert. In der Studie NN1250-3579 waren im Insulin degludec-Arm (Insulin glargin-Arm) 51,0% (53,3%) aus Europa und 49,0% (46,7%) aus Nordamerika. In der Studie NN1250-3672 waren ebenfalls Europa (Insulin degludec: 37,3%; Insulin glargin: 36,7%) und Nordamerika (Insulin degludec: 59,6%; Insulin glargin: 58,5%) die Regionen mit dem größten Patientenanteilen. In allen drei Behandlungsarmen der Studie NN1250-3668 waren zudem über 50% der Patienten aus Europa (IDeg Flex: 58,5%; IDeg OD: 53,1%; IGlar OD: 56,5%). Die Studie NN1250-3586 weicht hier von den anderen Studien ab, da alle Patienten im Insulin degludec- und Insulin glargin-Arm in Asien rekrutiert wurden. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen zeigte in allen Studien eine bezüglich der Region gut ausbalancierte Studienpopulation. Mit einem Anteil von 71,1% Europäern und Nordamerikaner in den vier eingeschlossenen Studien ist auch hinsichtlich der regionalen Herkunft der Patienten eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

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.

Beschreibung des Studiendesigns der eingeschlossenen Studien

Die vier im Anwendungsgebiet B liegenden Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 entstammen dem von Novo Nordisk durchgeführten globalen Phase-IIIa-Programm, daher unterscheiden sich die jeweiligen Studien im Design nur geringfügig. Das Ziel der Studien war es, die Wirksamkeit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit OAD, bezüglich der Kontrolle der Glykämie (Veränderung des HbA_{1c} gegenüber Studienbeginn) bis zum Ende der Behandlungszeit zu bestätigen. Primäres Ziel der Studien war nicht die Erhebung von kardiovaskulären Endpunkten.

Das Design der vier Studien wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA und FDA zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 (23, 89) festgelegt. Es handelt sich um RCT mit zweiarmigem (NN1250-3579, NN1250-3586, und NN1250-3672) bzw. dreiarmigem (NN1250-3668), parallelem und offenem Studiendesign.

Für die Studien war eine offene Behandlung vorgesehen, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterscheidbar waren. Ein verblindetes Design wäre nur durch die folgenden beiden Ansätze anwendbar gewesen: Die erste Möglichkeit wäre ein Double-Dummy-Prinzip, welches jedoch bedeutet hätte, dass sich die Patienten die doppelte Anzahl an Spritzen für das lang wirkende Insulin (je Dosierungszeitpunkt eine Injektion mit dem Pen von Insulin degludec/ Insulin glargin sowie eine Injektion Placebo) verabreichen hätten müssen. Zusätzlich wäre durch das Double-Dummy-Prinzip die Komplexität des Studiendesigns erhöht worden, was zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen hätte führen können. Eine andere Möglichkeit der Verblindung wäre der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) gewesen und zur Applikation des Basalinsulins Einmal-Insulinspritzen zu verwenden. Diese Applikationsform spielt in Europa (90) und vor allem in Deutschland aufgrund von damit verbundenen Dosierungenauigkeiten und der schlechteren Handhabbarkeit keine Rolle mehr (91-93). In Deutschland nutzen 96% der Insulinpatienten einen Pen (94). Eine Verblindung über Einmalspritzen hätte somit zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

Alle vier Studien waren als Treat-to-Target-Design geplant worden, um Insulinprodukte vergleichen zu können. Dabei wird der Nüchternblutzucker auf ein präspezifiziertes Ziel titriert, um bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle die Sicherheitsprofile vergleichen zu können (95). Die FDA Guideline zur Entwicklung von Insulinprodukten definiert: „Test- und Vergleichsgruppe sollen zu gleichen Zielen titriert werden. Gleiche glykämische Kontrolle (Test auf Nichtunterlegenheit zur Referenz) soll erreicht werden, damit Vergleiche zwischen den Gruppen bezüglich Frequenz und Schwere der Hypoglykämien in abschließenden Risk-Benefit Evaluierungen möglich werden (89).

Der primäre Endpunkt war jeweils die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zu Studienende gegenüber dem Ausgangswert. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte waren Gesamtmortalität, Hypoglykämien, die gemeinsame Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und

Hypoglykämien, UE sowie die Lebensqualität (anhand des Fragebogens SF-36). Primäres Ziel der Studien war nicht die Erhebung von kardiovaskulären Endpunkten.

Charakterisierung der eingeschlossenen Studien und der Studienpopulationen

NN1250-3579: Die Durchführung erfolgte zwischen September 2009 und November 2011 multizentrisch an 166 Zentren in 12 Ländern Europas und Nordamerikas. Die Behandlungszeit umfasste 52 Wochen und folgte auf die erste Screening-Visite und die eine Woche später durchzuführende Randomisierung. Die Studienpopulation umfasste insulinnaive, erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die für mindestens drei Monate vor Randomisierung eine Metformintherapie (Mono- oder Kombinationstherapie mit SU, Gliniden, DPP-IV-Inhibitoren, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) erhielten. Bei Randomisierung waren alle bisherigen OAD mit Ausnahme von Metformin und DPP-IV-Inhibitoren abzusetzen. Insgesamt wurden 1.030 Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert, wobei 773 Patienten dem Insulin degludec-Behandlungsarm und 257 Patienten dem Insulin glargin-Kontrollarm zugewiesen wurden. Die Intervention Insulin degludec wurde jeweils 1x täglich mit dem Abendessen zu 100 Einheiten/ml, subkutan in Kombination mit Metformin±DPP-IV-Inhibitor verabreicht. Insulin glargin wurde 1x täglich gemäß Fachinformation subkutan in Kombination mit Metformin±DPP-IV-Inhibitor verabreicht. Bei vorzeitigem Behandlungsabbruch wurde eine Follow-up Visite angeboten. Zudem erhielten alle Patienten der Studie, die die Behandlung vollständig absolvierten das Angebot, an der 52-wöchigen Verlängerungsstudie NN1250-3643 teilzunehmen. Insgesamt nahmen 70,4% der Patienten, die die randomisierte kontrollierte Phase der Studie begonnen haben, an der Verlängerungsphase teil (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 4-22: Patientenzahlen der randomisierten kontrollierten Phase und der Verlängerungsphase der NN1250-3579 Studie im Vergleich

	IDeg+Met±DPP-IV-Inhibitor N (%)	IGlar+Met±DPP-IV-Inhibitor N (%)
Anzahl randomisierter Patienten	773 (100)	257 (100)
Full Analysis Set (FAS)	773 (100)	257 (100)
Safety Analysis Set (SAS)	766 (99,1)	257 (100)
Anzahl Patienten, die die 52-wöchige randomisierte Phase vollständig beendet haben	607 (78,5)	197 (76,7)
Anzahl Patienten, die an der Verlängerungsstudie NN1250-3643 teilgenommen haben	551 (71,3)	174 (67,7)
Anzahl Patienten, die die Verlängerungsstudie NN1250-3643 vollständig beendet haben	505 (65,3)	154 (59,9)
DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; Met: Metformin; Quelle: (96)		

Die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der 52-wöchigen Phase der Studie NN1250-3579. Da es den Patienten nach der randomisierten Phase freigestellt war, die zugeteilte Behandlung weiterzuführen oder die Studie und die Behandlung zu beenden, und der Anteil der Patienten, die an der Verlängerungsphase (NN1250-3643) teilgenommen haben, in den Behandlungsgruppen zwischen 67,7 und 71,3% lag, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase ein hohes Verzerrungspotenzial auf und können aufgrund eines hohen Nichtberücksichtigungsanteils für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Daher basiert die Nutzenbewertung auf den Ergebnissen der 52-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase. Die Ergebnisse der Verlängerungsphase über weitere 52 Wochen werden nicht einbezogen.

NN1250-3586: Die Studie wurde an 52 Zentren in sechs asiatischen Ländern (Hong Kong, Japan, Malaysia, Südkorea, Thailand und Taiwan) im Zeitraum Februar bis Dezember 2010 durchgeführt. Die 26-wöchige Behandlungszeit startete mit Randomisierung, der eine einwöchige Screening-Phase vorausging. Die Studienteilnehmer waren insulinnaive erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Metformin oder Sulfonylharnstoff als Mono- oder Kombinationstherapie (Kombinationen mit DPP-IV-Inhibitoren, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) vorbehandelt waren. Die Randomisierung zu Insulin degludec (n=289) und Insulin glargin (n=146) erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1. Die Intervention Insulin degludec wurde 1x täglich abends zu 100 Einheiten/ml, subkutan in Kombination mit OAD verabreicht. Insulin glargin wurde gemäß Fachinformation subkutan in Kombination mit OAD verabreicht

NN1250-3668: Die Studie enthielt folgende drei Arme, jeweils in Kombination mit OAD: Insulin degludec mit flexiblen Injektionszeitpunkten (Insulin degludec Flex, Intervalle von etwa 8-40h zwischen den Dosen), und je einen Arm Insulin degludec OD (täglich zum Abendessen) und Insulin glargin OD (täglich gemäß Fachinformation) mit festen Injektionszeitpunkten, wobei die Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 mit 229, 228 und 230 Patienten erfolgte. Alle Insulin Injektionen wurden subkutan mit 3 ml-Pens (100 Einheiten/ml) verabreicht. Die Studie wurde zwischen November 2009 und September 2010 an 69 Zentren in 14 Ländern aus Europa, Südamerika, Südafrika und Asien durchgeführt. Die 26-wöchige Behandlungszeit startete mit Randomisierung, der eine einwöchige Screening-Phase vorausging. Es wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die eine Vorbehandlung mit OAD in Verbindung mit oder ohne lang wirkenden Insulin hatten.

NN1250-3672: Zwischen März und November 2010 wurden insulinnaive, erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aus acht Ländern (106 Zentren) Europas, Nordamerikas und aus Südafrika behandelt. Die 26-wöchige Behandlungszeit startete mit Randomisierung, der eine einwöchige Screening-Phase vorausging. Es wurden Patienten eingeschlossen, die mit Metformin als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, Gliniden, DPP-IV-Inhibitoren, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren vorbehandelt waren. Die Randomisierung der 460 Patienten in die Behandlungsarme Insulin degludec und Insulin glargin erfolgte in gleichem Verhältnis (je 230 Patienten pro Arm). Die Interventionen Insulin

degludec (200 Einheiten/ml) und Insulin glargin (100 Einheiten/ml) wurden jeweils 1x täglich (Insulin degludec zum Abendessen; Insulin glargin gemäß Fachinformation) subkutan in Kombination mit Metformin+DPP-IV-Inhibitor verabreicht. Aufgrund von Screening-Fehlern wurden 3 Patienten (2 aus dem Insulin degludec-Arm, 1 aus dem Insulin glargin-Arm), die fälschlicherweise randomisiert wurden, aber auch keine Intervention erhalten haben, aus dem FAS ausgeschlossen - der FAS bestand somit aus 457 Patienten.

Die Insulin-Dosierung wurde in allen vier Studien gemäß den Titrationsanweisungen im Protokoll und somit anhand des Mittelwertes der Blutzuckerselbstmessungen von drei aufeinanderfolgenden Tagen Self-Measured Plasma Glucose (SMPG) adjustiert. Zusätzlich wurde ein zentrales Titrationskomitee eingesetzt, um wiederholten Abweichungen vom Titrationsalgorithmus nachzugehen.

Vergleichbarkeit von Insulinanaloga und Humaninsulin

Die eingeschlossenen Studien vergleichen Insulin degludec+OAD mit Insulin glargin+OAD. Die Ergebnisse für das Insulinanalogon Insulin glargin+OAD sind auch auf Humaninsulin übertragbar, da in einer systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration (97) 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 (19).

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).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation umfasste in den vier für das Anwendungsgebiet B eingeschlossenen Studien insgesamt 66,2% weiße Patienten. Somit entspricht die Studienpopulation bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit zu einem Großteil dem deutschen Versorgungskontext. Mit einem Anteil von 71,1% Europäern und Nordamerikaner in den vier eingeschlossenen Studien ist auch hinsichtlich der regionalen Herkunft der Patienten eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Rund die Hälfte aller Patienten mit Diabetes mellitus sind in Deutschland in ein Disease-Management-Programm (DMP) eingeschlossen. Ein Vergleich der Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von DMP-Teilnehmern und Nichtteilnehmern mit

Diabetes mellitus Typ 2 lässt vermuten, dass die DMP-Teilnehmer kurz-, mittel- und langfristig in Deutschland deutlich wirtschaftlicher versorgt werden als Nichtteilnehmer (98). Die DMP-Population wird daher als repräsentativ für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland angesehen.

Relevante Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der vier eingeschlossenen Studien wurden mit den Charakteristika von Teilnehmern des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK verglichen. Für den Vergleich wurden die aktuellsten Daten des DMP herangezogen, die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügbar waren. Diese beziehen sich auf die DMP-Teilnehmer, die zum Halbjahr 2012-1 beigetreten waren (99).

Im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern wurde ein Unterschied in der Geschlechterverteilung und ein höherer HbA_{1c}-Wert bei Patienten in den eingeschlossenen Studien beobachtet.

Die Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zwischen den betrachteten Populationen werden für die Bewertung des Behandlungserfolgs von Insulin degludec als nicht relevant angesehen. Der im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern höhere HbA_{1c}-Wert der Teilnehmer der eingeschlossenen Studien ist auf das prädefinierte Einschlusskriterium der unzureichenden Blutzuckerkontrolle der Studien zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1. Bei DMP-Teilnehmern ist durch die kontinuierliche Betreuung von einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle auszugehen.

Tabelle 4-23: Vergleich der Patientencharakteristika der Studien für Anwendungsgebiet B und des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK

Patienten- charakteristikum	Eingeschlossene Studien		DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK ^a
	IDeg	IGlar	
N			
- NN1250-3579	773	257	152.593 ^b
- NN1250-3586	289	146	
- NN1250-3668	228	230	
- NN1250-3672	228	229	
Alter (Jahre) Mittelwert (SD)			
- NN1250-3579	59,3 (9,7)	58,7 (9,9)	64,25
- NN1250-3586	58,8 (9,8)	58,1 (10,1)	
- NN1250-3668	56,5 (9,6)	56,7 (8,8)	
- NN1250-3672	57,8 (9,0)	57,3 (9,4)	
Geschlecht w/m (%)			
- NN1250-3579	39,1/60,9	35,0 /65,0	51,0/49,0
- NN1250-3586	45,3/54,7	48,6/51,4	
- NN1250-3668	45,6/54,4	51,7/48,3	
- NN1250-3672	47,8/52,2	45,9/54,1	
HbA _{1c} (%) Mittelwert (SD)			
- NN1250-3579	8,2 (0,8)	8,2 (0,8)	7,22
- NN1250-3586	8,4 (0,8)	8,5 (0,8)	
- NN1250-3668	8,4 (0,9)	8,4 (0,9)	
- NN1250-3672	8,3 (1,0)	8,2 (0,9)	
BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)			
- NN1250-3579	30,9 (4,8)	31,6 (4,4)	31,15
- NN1250-3586	24,6 (3,4)	25,8 (3,7)	
- NN1250-3668	29,4 (4,9)	30,0 (4,7)	
- NN1250-3672	32,2 (5,4)	32,7 (5,3)	
a: Anzahl der Patienten, für die im Evaluationsbericht Angaben zum Geschlecht/Alter vorlagen.			
b: Aus den getrennt für männliche und weibliche Teilnehmer des DMP berichteten Daten wurde aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit ein Mittelwert gebildet.			
BMI: Body Mass Index; DMP: Disease Management Programm; SD: Standardabweichung; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; Flex: flexible Dosierung, OD: Once Daily; w: weibliche; m: männlich			

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 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NN1250-3579	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN1250-3586	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den eingeschlossenen Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 handelt es sich um offene, randomisierte und aktivkontrollierte Vergleichsstudien. Die Gruppenzuteilung erfolgte in allen Studien verdeckt mithilfe eines interaktiven Sprach- oder Webdialogsystems (IV/WRS). Die Studienpopulationen der Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 wurden randomisiert in die Insulin degludec- bzw. Insulin glargin-Therapie mit den Verhältnissen 3:1, 2:1 bzw. 1:1 aufgeteilt. In der dreiarmligen Studie NN1250-3668 wurde die Studienpopulation mit einer 1:1:1 Randomisierung den Behandlungsarmen Insulin degludec Flex, Insulin degludec OD und Insulin glargin OD zugewiesen. Die Studien wurden mit offenem Design durchgeführt, da eine Verblindung entweder ein Double-Dummy-Design oder aber ein Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) erfordert hätte. Ersteres hätte eine höhere Belastung für jeden Patienten aufgrund doppelter Spritzenanzahl bedeutet und zweiteres die Verwendung von Einmal-Insulinspritzen zur Applikation des Basalinsulins, die jedoch eine in Deutschland unübliche Methode darstellt. Die fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten (19). Bezüglich der Darstellung der Ergebnisse in allen vier Studien zeigten sich weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. In der Gesamtsicht ergibt sich somit für alle Studien im Anwendungsgebiet ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			Lebensqualität (SF-36)
		HbA _{1c}	Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse	
NN1250-3579	ja	ja	ja	ja	ja
NN1250-3586	ja	ja	ja	ja	ja
NN1250-3668	ja	ja	ja	ja	ja
NN1250-3672	ja	ja	ja	ja	ja

Die für die Ergebnisberichterstattung verwendeten Endpunktkategorien werden in Tabelle 4-25 aufgeführt. Im Folgenden gibt eine detaillierte Auflistung aller Endpunkte eine genauere Übersicht zu den in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Ergebnissen.

- Gesamtmortalität
- Änderung des HbA_{1c}-Wertes
- Hypoglykämien
 - Bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht)
 - Nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr)
 - Schwere Hypoglykämien
- Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien
- Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtrate UE
 - SUE
 - Therapieabbrüche aufgrund UE
- Lebensqualität mittels SF-36
 - Gesamtscore: Psychisches Wohlbefinden (Subscores: Vitalität, Soziale Funktion, Emotionale Rollenfunktion, Psychische Gesundheit)
 - Gesamtscore: Körperliches Wohlbefinden (Subscores: Körperliche Funktion, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheit)

4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	Gesamtrate der Todesfälle bis Studienende basierend auf dem SAS
NN1250-3586	Analog zu Studie NN1250-3579
NN1250-3668	Analog zu Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zu Studie NN1250-3579
SAS: Safety Analysis Set	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3579	niedrig	nein	nein*	ja	ja	niedrig
NN1250-3586	niedrig	nein	nein*	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	nein*	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	nein*	ja	ja	niedrig
*Die Gesamtrate der Todesfälle („adverse events with fatal outcome“) wird standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (Safety Analysis Set).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtmortalität wird für die Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 als niedrig angesehen. Die Gesamtrate der Todesfälle („adverse events with fatal outcome“) wird standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (SAS). Alle Studien wurden mit offenem Design durchgeführt, da eine Verblindung entweder ein Double-Dummy-Design oder aber ein Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) erfordert hätte. Ersteres hätte eine höhere Belastung für jeden Patienten aufgrund doppelter Spritzenanzahl bedeutet, und zweiteres die Verwendung von Einmal-Insulinspritzen zur Applikation des

Basalinsulins, die jedoch eine in Deutschland unübliche Methode darstellt (94). Die Verblindung der Endpunkterheber war daher nicht gegeben. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ist dadurch kein erhöhtes Verzerrungspotenzial zu erwarten. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Da zusätzlich auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist, ergibt sich für die Gesamtmortalität keine davon abweichende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	IDeg ¹		IGlar ¹		Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert
NN1250-3579	766	1 (0,1)	257	1 (0,4)	0,33 [0,02;5,37]; 0,4395
NN1250-3586	284	1 (0,4)	146	0 (0,0)	1,55 [0,06;38,29]; 0,7887
NN1250-3672	228	0 (0,0)	228	2 (0,9)	0,20 [0,01;4,15]; 0,2971

¹deskriptive Werte; ²eigene Berechnung
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse (Safety Analysis Set); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio

Beschreibung der Ergebnisse der zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität zeigten in den zweiarmigen Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 keine signifikanten Unterschiede anhand des OR [95%-KI] zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Arm an (NN1250-3579: 0,33 [0,02;5,37]; p=0,4395 / NN1250-3586: 1,55 [0,06;38,29]; p=0,7887 / NN1250-3672: 0,20 [0,01;4,15]; p=0,2971).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NN1250-3668 mit flexibler Dosierung)

Studie	IDeg Flex ¹		IDeg OD ¹		IGlar OD ¹		Behandlungseffekt ² IDeg Flex vs. IDeg OD	Behandlungseffekt ² IDeg Flex vs. IGlar OD
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert
NN1250-3668	230	0 (0,0)	226	1 (0,4)	229	1 (0,4)	0,33 [0,01;8,05]; 0,4933	0,33 [0,01;8,15]; 0,4984

¹deskriptive Werte; ²eigene Berechnung
Flex: Flexible Dosierung; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse (Safety Analysis Set); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OD: Once Daily; OR: Odds Ratio

Beschreibung der Ergebnisse der dreiarmligen Studie NN1250-3668

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität in der dreiarmligen Studie NN1250-3668 zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede an. Anhand des OR [95%-KI] zeigte sowohl der Vergleich zwischen IDeg Flex und IGlax OD (0,33 [0,01;8,15]; p=0,4984) als auch der Vergleich zwischen IDeg Flex und IDeg OD (0,33 [0,01;8,05]; p=0,4933) keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtmortalität.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

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 Änderung des HbA_{1c}-Wertes – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	<p>Basierend auf dem FAS wurde für den Endpunkt HbA_{1c} das Ansprechen sowie die mittlere Veränderung zwischen Beginn und Ende der Studie anhand eines ANOVA-Modells (feste Faktoren: Behandlungsarm, Geschlecht, Region, Antidiabetes-Therapie beim Screening sowie die Kovariablen Alter und HbA_{1c}-Ausgangswert) analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch die adjustierte Mittelwertdifferenz inklusive 95%-KI berechnet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert.</p> <p>Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen umfassen</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein gemischtes lineares Modell mit unstrukturierter Residuenkovarianzmatrix (MAR-Annahme für fehlende Werte) mit den festen Faktoren Behandlungsarm, Dauer der Behandlung, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Dauer, Region, Antidiabetes-Therapie beim Screening und Geschlecht sowie den Kovariablen Alter und HbA_{1c}-Ausgangswert und - ein vereinfachtes Modell, das Behandlung als festen Faktor und HbA_{1c}-Ausgangswert als Kovariable aufnahm.
NN1250-3586	<p>Basierend auf dem FAS wurde für den Endpunkt HbA_{1c} das Ansprechen sowie die mittlere Veränderung zwischen Beginn und Ende der Studie anhand eines ANOVA-Modells (feste Faktoren: Behandlungsarm, Geschlecht, Region, Antidiabetes-Therapie beim Screening sowie die Kovariablen Alter und HbA_{1c}-Ausgangswert) analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch die adjustierte Mittelwertdifferenz inklusive 95%-KI berechnet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert.</p> <p>Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen umfassen</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein gemischtes lineares Modell mit unstrukturierter Residuenkovarianzmatrix (MAR-Annahme für fehlende Werte) mit den festen Faktoren Behandlungsarm, Dauer der Behandlung, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Dauer, Region, Antidiabetes-Therapie beim Screening und Geschlecht sowie den Kovariablen Alter und HbA_{1c}-Ausgangswert und - ein vereinfachtes Modell, das Behandlung als festen Faktor und HbA_{1c}-Ausgangswert als Kovariable aufnahm sowie - ein auf den regionalen Parameter adjustiertes Modell. Dies enthält die festen Faktoren Behandlungsarm, Antidiabetes-Therapie beim Screening, Geschlecht und Land sowie die Kovariablen Alter und HbA_{1c}-Ausgangswert.
NN1250-3668	Analog zu Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zu Studie NN1250-3579
FAS: Full Analysis Set; MAR:Missing At Random; LOCF: Last Observation Carries Forward; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; ANOVA: Analysis of Variance; KI: Konfidenzintervall	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des HbA_{1c}-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3586	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Änderung des HbA_{1c}-Wertes wird für die Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 als niedrig angesehen, da der HbA_{1c}-Wert ein Blutwert ist, der anhand einer zertifizierten Methode (National Glycohemoglobin Standardization Program) erhoben wurde. Die Analysen zum HbA_{1c}-Wert basieren auf dem FAS, d. h. es werden alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Behandlung (Insulin degludec bzw. Insulin glargin) berücksichtigt. Alle Studien wurden mit offenem Design durchgeführt, da eine Verblindung entweder ein Double-Dummy-Design oder aber ein Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) erfordert hätte. Ersteres hätte eine höhere Belastung für jeden Patienten aufgrund doppelter Spritzenanzahl bedeutet und zweiteres die Verwendung von Einmal-Insulinspritzen zur Applikation des Basalinsulins, die jedoch eine in Deutschland unübliche Methode darstellt. Die Verblindung der Endpunkterheber war daher nicht gegeben. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Da zusätzlich auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist, ergibt sich für den Endpunkt Änderung des HbA_{1c}-Wertes keine davon abweichende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HbA_{1c} für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Änderung des HbA_{1c}-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		Adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3579	IDeg	773	8,2 (0,8)	773	7,11 (0,04)	773	-1,06 (0,04)	0,09 [-0,04;0,22]
	IGlar	257	8,2 (0,8)	257	7,02 (0,06)	257	-1,15 (0,06)	
NN1250-3586	IDeg	289	8,4 (0,8)	289	7,04 (0,06)	289	-1,42 (0,06)	0,11 [-0,03;0,24]
	IGlar	146	8,5 (0,8)	146	6,93 (0,07)	146	-1,52 (0,07)	
NN1250-3672	IDeg	228	8,3 (1,0)	228	7,09 (0,09)	228	-1,18 (0,09)	0,04 [-0,11;0,19]
	IGlar	229	8,2 (0,9)	229	7,05 (0,08)	229	-1,22 (0,08)	

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Änderung des HbA_{1c}-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NN1250-3668 mit flexibler Dosierung)

Studie	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		Adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg Flex vs. siehe Spalte „Behandlung“
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3668	IDeg Flex	229	8,5 (1,0)	229	7,27 (0,08)	229	-1,17 (0,08)	---
	IDeg OD	228	8,4 (0,9)	228	7,40 (0,08)	228	-1,03 (0,08)	-0,13 [-0,29;0,03]
	IGlar OD	230	8,4 (0,9)	230	7,22 (0,08)	230	-1,21 (0,08)	0,04 [-0,12;0,20]

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
Flex: Flexible Dosierung; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; OD: Once Daily; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 zeigte die MWD [95%-KI] keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der adjustierten Änderung des HbA_{1c}-Wertes (0,09 [-0,04;0,22]; 0,11 [-0,03;0,24] bzw. 0,04 [-0,11;0,19]). In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 wurden anhand der MWD [95%-KI] keine signifikanten Unterschiede zwischen IDeg Flex und IDeg

OD (-0,13 [-0,29;0,03]) sowie zwischen IDeg Flex und IGLar OD (0,04 [-0,12;0,20]) festgestellt.

Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen

Des Weiteren zeigten die in den Studienberichten präspezifizierten Sensitivitätsanalysen zum HbA_{1c} keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Insulin degludec und Insulin glargin. Bei Anpassung eines gemischten linearen Modells wurden für die zweiarmigen Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 die MWD [95%-KI] 0,10 [-0,04;0,23], 0,09 [-0,05;0,23] bzw. 0,03 [-0,11;0,18] berechnet. In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 wurde zwischen IDeg Flex und IDeg OD eine MWD [95%-KI] von -0,08 [-0,23;0,07]) und zwischen IDeg Flex und IGLar OD eine MWD [95%-KI] von 0,06 [-0,09;0,20]) berechnet. Ein vereinfachtes Modell, das lediglich Behandlung als festen Faktor und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als Kovariable aufnahm, erzielte keine inhaltlich davon abweichenden Ergebnisse (MWD [95%-KI], Studie NN1250-3579: 0,10 [-0,03;0,22]; Studie NN1250-3586: 0,10 [-0,03;0,24]; Studie NN1250-3672: 0,04 [-0,12;0,20]; Studie NN1250-3668: IDeg Flex und IDeg OD: -0,15 [-0,30;0,01]; IDeg Flex und IGLar OD: 0,03 [-0,13;0,19]). In der asiatischen Studie NN1250-3586 wurde zudem ein auf den Faktor „Land“ adjustiertes Modell durchgeführt (MWD [95%-KI]: 0,10 [-0,04;0,23]).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.3 Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	<p>Das Ereignis „Hypoglykämie“ wird in folgende Kategorien untergliedert:</p> <p>a) <u>Bestätigte Hypoglykämie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - der Patient erlitt zur Tages- oder Nachtzeit eine schwere Hypoglykämie, siehe Definition c) <li style="padding-left: 20px;"><i>oder</i> - der Patient erlitt zur Tages- oder Nachtzeit eine nicht schwere Hypoglykämie, d. h. <ul style="list-style-type: none"> o er hatte die für eine Hypoglykämie typischen Symptome, die durch den Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l bestätigt wurden <li style="padding-left: 20px;"><i>oder</i> o er hatte einen asymptomatischen Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l. <p>b) <u>Nächtliche bestätigte Hypoglykämie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - der Patient erlitt im Zeitraum 00:01 – 05:59 Uhr eine schwere Hypoglykämie, siehe Definition c) <li style="padding-left: 20px;"><i>oder</i> - der Patient erlitt im Zeitraum 00:01 – 05:59 Uhr eine nicht schwere Hypoglykämie, d. h. <ul style="list-style-type: none"> o er hatte die für eine Hypoglykämie typischen Symptome, die durch den Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l bestätigt wurden <li style="padding-left: 20px;"><i>oder</i> o er hatte einen asymptomatischen Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l. <p>Die Gründe für die nächtliche Messung können verschiedener Art gewesen sein, z. B. aufgrund des im Studienberichts festgelegten Messplans (9-Punkte-Profil, das zu gewissen Tagen eine Messung um 04:00 Uhr vorsah) oder Erwachen aus anderem Grund mit anschließender Messung.</p> <p>c) <u>Schwere Hypoglykämie:</u> der Patient benötigte aufgrund der Hypoglykämie Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten, erhielt Glucagon i. m./s. c. oder Glucose i. v.</p> <p>Für a) und b) werden die Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anzahl der Gesamtereignisse pro 100 Patientenjahren verglichen. Hierfür wurde ein negativ-binomiales Regressionsmodell angepasst und der Behandlungseffekt anhand des daraus resultierenden Rate Ratios gemessen. Für c) werden aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine statistischen Analysen durchgeführt.</p> <p>Für beide Behandlungsarme werden deskriptiv - basierend auf dem SAS - jeweils die Anzahl Patienten (N), die Anzahl Patienten mit Ereignis (n), die Anzahl der Gesamtereignisse (E) sowie die Rate der Ereignisse = Anzahl pro 100 Patientenjahre (R) dargestellt. Alle statistischen Analysen zum Endpunkt Hypoglykämien basieren gemäß Studienprotokoll auf dem FAS, um Konsistenz innerhalb des von Novo Nordisk durchgeführten globalen Phase-IIIa-Programms zu gewährleisten.</p> <p>Da Ergebnisse aus den Regressionsmodellen vorliegen werden keine unadjustierten Effektschätzer (OR, relatives Risiko und Risikodifferenz) berechnet.</p>
NN1250-3586	Analog zu Studie NN1250-3579
NN1250-3668	Analog zu Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zu Studie NN1250-3579
i. m.: intramuskulär; s. c.: subkutan; i. v.: intravenös; SAS: Safety Analysis Set; FAS: Full Analysis Set; OR: Odds Ratio	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3586	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Hypoglykämien wird für die Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 als niedrig angesehen. Die Analysen der Hypoglykämien basieren auf dem FAS, d. h. es werden alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Behandlung (Insulin degludec bzw. Insulin glargin) berücksichtigt. Die Studie wurde mit offenem Design durchgeführt, da eine Verblindung entweder ein Double-Dummy-Design oder aber ein Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) erfordert hätte. Ersteres hätte eine höhere Belastung für jeden Patienten aufgrund doppelter Spritzenanzahl bedeutet und zweiteres die Verwendung von Einmal-Insulinspritzen zur Applikation des Basalinsulins, die jedoch eine in Deutschland unübliche Methode darstellt. Die Verblindung der Endpunkterheber war daher nicht gegeben. Hypoglykämische Ereignisse wurden nur als solche festgehalten, wenn sie entweder durch den Plasmaglukosewert bestätigt wurden oder der Patient Fremdhilfe benötigte. In beiden Fällen kann deshalb eine subjektive Verzerrung durch Kenntnis der Behandlung ausgeschlossen werden. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Da zusätzlich auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist, ergibt sich für den Endpunkt Hypoglykämien keine davon abweichende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypo- glykämie	IDeg ¹				IGlar ¹				Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar	
		N	n (%)	E	R	N	n (%)	E	R	N _{Modell}	RR [95%-KI]
NN1250 -3579	bestätigt ^o	766	356 (46,5)	1.014	152	257	119 (46,3)	403	185	IDeg: 767	0,82 [0,64;1,04]
	nächtlich bestätigt ^{oo}		106 (13,8)	169	25		39 (15,2)	84	39	IGlar: 257	0,64 [0,42;0,98]
	schwer		2 (0,3)	2	0,3		5 (1,9)	5	2,3		0,14 [0,03;0,70]
NN1250 -3586	bestätigt ^o	284	142 (50,0)	397	298	146	78 (53,4)	260	370	IDeg: 284	0,82 [0,60;1,11]
	nächtlich bestätigt ^{oo}		58 (20,4)	104	78		35 (24,0)	87	124	IGlar: 146	0,62 [0,38;1,04]
	schwer		0 (0,0)	0	0		1 (0,7)	1	1		n. b.
NN1250 -3672	bestätigt ^o	228	65 (28,5)	129	122	228	70 (30,7)	152	142	IDeg: 228	0,86 [0,58;1,28]
	nächtlich bestätigt ^{oo}		14 (6,1)	19	18		20 (8,8)	30	28	IGlar: 228	0,64 [0,30;1,37]
	schwer		0 (0,0)	0	0		0 (0,0)	0	0		n. b.

¹die deskriptiven Werte (N, n, E, R) basieren auf dem SAS; ²das negativ-binomiale Regressionsmodell basiert auf dem FAS; ^oTag und Nacht; ^{oo}von 00:01 bis 05:59 Uhr
E: Anzahl der Gesamt Ereignisse; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten (SAS); N_{Modell}: Anzahl Patienten im Regressionsmodell; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; R: Rate der Ereignisse = Anzahl pro 100 Patientenjahre; RR: Rate Ratio; n. b.: nicht berechnet

Beschreibung der Ergebnisse der zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672

In allen drei Studien war der Anteil an Patienten mit **bestätigten** Hypoglykämien (Tag und Nacht) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (NN1250-3579: Insulin degludec: 46,5%; Insulin glargin: 46,3%; NN1250-3586: Insulin degludec: 50,0%; Insulin glargin: 53,4%; NN1250-3672: Insulin degludec: 28,5%; Insulin glargin: 30,7%). Die Rate der Ereignisse (Anzahl pro 100 Patientenjahre) war im Insulin degludec-Arm jeweils geringer als im Insulin glargin-Arm, das RR [95%-KI] zeigte aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (NN1250-3579: 0,82 [0,64;1,04]; NN1250-3586: 0,82 [0,60;1,11] und NN1250-3672: 0,86 [0,58;1,28]).

Der Anteil an Patienten mit **nächtlichen bestätigten** Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (NN1250-3579: Insulin degludec: 13,8%; Insulin glargin: 15,2%; NN1250-3586: Insulin degludec: 20,4%; Insulin glargin: 24,0%; NN1250-3672: Insulin degludec: 6,1%; Insulin glargin: 8,8%). Die Rate der Ereignisse (Anzahl pro 100 Patientenjahre) war im Insulin degludec-Arm jeweils geringer als im Insulin glargin-Arm. Die Studie NN1250-3579 signalisiert ein statistisch signifikanten Vorteil von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (RR [95%-KI]: 0,64 [0,42;0,98] bzw. 36% geringeres Risiko). Das RR [95%-KI] zeigte in den Studien NN1250-3586 und NN1250-3672 einen Vorteil für Insulin degludec, dieser war aber nicht statistisch signifikant (0,62 [0,38;1,04] bzw. 0,64 [0,30;1,37]).

Der Anteil an Patienten mit **schweren** Hypoglykämien war studienübergreifend gering. Die Studie NN1250-3579 konnte eine signifikant geringere Rate an schweren Hypoglykämien von Insulin degludec vs. Insulin glargin zeigen (IDeg 0,3 vs. IGlar 2,3 Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre; RR [95%-KI]: 0,14 [0,03;0,70] bzw. 86% geringeres Risiko).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NN1250-3668 mit flexibler Dosierung)

Studie	Hypoglykämie	IDeg Flex ¹				IDeg OD ¹				IGlar OD ¹				N _{Modell}	Behandlungseffekt ² IDeg Flex vs. IDeg OD	Behandlungseffekt ² IDeg Flex vs. IGlar OD
		N	n (%)	E	R	N	n (%)	E	R	N	n (%)	E	R		RR [95%-KI]	RR [95% KI]
NN1250-3668	bestätigt ^o	230	117 (50,9)	388	364	226	99 (43,8)	378	363	229	113 (49,3)	368	348	IDeg Flex: 228	1,10 [0,79;1,52]	1,03 [0,75;1,40]
	nächtlich bestätigt ^{oo}		31 (13,5)	67	63		24 (10,6)	58	56		49 (21,4)	79	75	IDeg OD: 228	1,18 [0,66;2,12]	0,77 [0,44;1,35]
	schwer		1 (0,4)	2	2		2 (0,9)	2	2		2 (0,9)	2	2	2	IGlar OD: 229	n. b.

¹die deskriptiven Werte (N, n, E, R) basieren auf dem SAS; ²das negativ-binomiale Regressionsmodell basiert auf dem FAS; ^oTag und Nacht; ^{oo}von 00:01 bis 05:59 Uhr
 E: Anzahl der Gesamtereignisse; Flex: Flexible Dosierung; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten (SAS); N_{Modell}: Anzahl Patienten im Regressionsmodell; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OD: Once Daily; R: Rate der Ereignisse = Anzahl pro 100 Patientenjahre; RR: Rate Ratio; n. b.: nicht berechnet

Beschreibung der Ergebnisse der dreiarmligen Studie NN1250-3668

Trotz der extremen Injektionsintervalle waren in der Studie NN1250-3668 bei vergleichbarer glykämischer Kontrolle die Raten der Ereignisse mit **bestätigten** Hypoglykämien (Tag und Nacht) (Anzahl pro 100 Patientenjahre) vergleichbar (IDeg Flex: 364, IDeg OD: 363; IGLar OD: 348). Das RR [95%-KI] zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen IDeg Flex und IDeg OD (1,10 [0,79;1,52]) sowie zwischen IDeg Flex und IGLar OD (1,03 [0,75;1,40]). Es ergaben sich in den drei Behandlungsarmen etwa gleich große Anteile an Patienten mit bestätigten Hypoglykämien (Tag und Nacht) (IDeg Flex: 50,9%, IDeg OD: 43,8%, IGLar OD: 49,3%).

Dagegen waren die Raten der Ereignisse **nächtlicher bestätigter** Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) (Anzahl pro 100 Patientenjahre) von IDeg Flex geringer als von IGLar OD; wengleich höher als im Vergleich mit IDeg OD (IDeg Flex: 63, IDeg OD: 56; IGLar OD: 75). Das RR [95%-KI] zeigte aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen IDeg Flex und IDeg OD (1,18 [0,66;2,12]) sowie zwischen IDeg Flex und IGLar OD (0,77 [0,44;1,35]). Unter IGLar OD (21,4%) gab es mehr Patienten mit mindestens einer nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) als unter IDeg Flex (13,5%) und IDeg OD (10,6%).

Der Anteil an Patienten mit **schweren** Hypoglykämien war sehr gering: IDeg Flex: 1 (0,4%) Patient; IDeg OD bzw. IGLar OD jeweils 2 (0,9%) Patienten, weshalb keine statistischen Analysen durchgeführt wurden.

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

Für den meta-analytischen Vergleich der Behandlungsarme Insulin degludec und Insulin glargin hinsichtlich der Häufigkeit hypoglykämischer Ereignisse pro 100 Patientenjahre wurden die Ergebnisse der Publikation von Ratner et al. (68) herangezogen. Die hier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Meta-Analyse der Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 die jeweils ausschließlich insulinnaive Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 BOT behandelten. Die Studie NN1250-3668 wurde nicht in die

Meta-Analyse einbezogen (siehe 4.2.5.3). Es handelt sich hierbei um eine dreiarmlige Studie, die keinen Vergleich der Arme Insulin degludec und Insulin glargin vorsah.

In der Meta-Analyse zwischen Insulin degludec und Insulin glargin wurde gezeigt, dass unter Insulin degludec signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,83 [0,70;0,98] bzw. 17% geringeres Risiko) auftraten. In der Erhaltungsphase wuchs dieser Vorteil von Insulin degludec auf ein um 28% statistisch signifikant reduziertes Risiko (RR [95%-KI]: 0,72 [0,58;0,88]) gegenüber Insulin glargin an. Des Weiteren wurde gezeigt, dass unter Insulin degludec auch signifikant weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,64 [0,48;0,86] bzw. 36% geringeres Risiko) auftraten. In der Erhaltungsphase wuchs dieser Vorteil von Insulin degludec auf ein um 49% statistisch signifikant reduziertes Risiko (RR [95%-KI]: 0,51 [0,36;0,72]) gegenüber Insulin glargin an. Außerdem wurde in der Meta-Analyse dokumentiert, dass unter Insulin degludec signifikant weniger schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,14 [0,03;0,70] bzw. 86% geringeres Risiko) als unter Insulin glargin auftraten.

4.3.1.3.4 Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung der gemeinsamen Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	Auftreten der bestätigten (gesamten, schweren, nächtlichen) Hypoglykämien (siehe Tabelle 4-34) unter Berücksichtigung des HbA _{1c} -Wertes (siehe Tabelle 4-30).
NN1250-3586	Analog zu Studie NN1250-3579
NN1250-3668	Analog zu Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zu Studie NN1250-3579

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gemeinsame Betrachtung HbA_{1c} und Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3586	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da in 4.3.1.3.2 und 4.3.1.3.3 für die beiden Endpunkte Änderung des HbA_{1c}-Wertes und Hypoglykämien ein niedriges Verzerrungspotenzial festgestellt wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung von HbA_{1c} und Hypoglykämien für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Blutzuckersenkung unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin glargin war in allen Studien im Anwendungsgebiet vergleichbar. In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 zeigte sich für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes anhand der MWD [95%-KI] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungen (0,09 [-0,04;0,22]; 0,11 [-0,03;0,24] bzw. 0,04 [-0,11;0,19]). Bei demnach vergleichbarer Blutzuckersenkung traten unter Insulin degludec, gemessen anhand des RR [95%-KI], signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht), weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr), als auch weniger schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre als unter Insulin glargin auf (0,83 [0,70;0,98]; 0,64 [0,48;0,86] bzw. 0,14 [0,03;0,70]). In der gemeinsamen Betrachtung der Änderung des

HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien ergab sich somit ein Vorteil durch die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin.

In der dreiarmligen Studie NN1250-3668 zeigte sich für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes anhand der MWD [95%-KI] kein statistisch signifikanter Unterschied bei IDeg Flex vs. IDeg OD (-0,13 [-0,29;0,03]) und IDeg Flex vs. IGlar OD (0,04 [-0,12;0,20]), wobei sich in den drei Behandlungsarmen IDeg Flex, IDeg OD und IGlar OD etwa gleich große Anteile an Patienten mit bestätigten, nächtlichen bestätigten und schweren Hypoglykämien ergaben.

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

Eine Meta-Analyse für die Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien wurde nicht durchgeführt. Als Evidenz zu den Hypoglykämien wurden die meta-analytischen Ergebnisse von Ratner et al. (68) herangezogen (siehe 4.3.1.3.3).

4.3.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	<p>Es werden folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse betrachtet:</p> <p>a) <u>Gesamtrate UE</u>: Jegliches unerwünschte medizinische Vorkommnis des Patienten, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>b) <u>SUE</u>: Jedes Ereignis, auf das einer der folgenden Punkte zutrifft: Tod; lebensbedrohliche Situationen; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung einer bestehenden Krankenhausaufenthalt; wichtige medizinische Ereignisse; andauernde oder wesentliche Behinderung/Arbeitsunfähigkeit; angeborene Anomalien/ Geburtsfehler; medizinische und chirurgische Intervention.</p> <p>c) <u>Therapieabbruch aufgrund UE</u>: Jedes UE, aufgrund dessen der Patient die Behandlung beendete.</p> <p>Für beide Behandlungsarme werden deskriptiv - basierend auf dem SAS - jeweils die Anzahl Patienten (N) und die Anzahl Patienten mit Ereignis (n) dargestellt.</p> <p>Für den Endpunkt UE wurden im Studienbericht nur deskriptive Ergebnisse präsentiert.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis innerhalb der Behandlungszeit verglichen.</p> <p>Ein <u>bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis</u> (Major Adverse Cardiovascular Event: MACE), stellt ein kardiovaskuläres Ereignis dar, bei dem ein Zusammenhang mit einem akuten Koronarsyndrom, einem Schlaganfall oder einem kardiovaskulären Tod vermutet wird. Kardiovaskuläre Endpunkte wurden im Rahmen der Sicherheitsdaten betrachtet.</p> <p>Die Gegenüberstellung der Behandlungsarme wurde nicht statistisch modelliert und erfolgte anhand des (unadjustierten) OR.</p>
NN1250-3586	Analog zu Studie NN1250-3579
NN1250-3668	Analog zu Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zu Studie NN1250-3579
UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; SAS: Safety Analysis Set; OR: Odds Ratio	

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3579	niedrig	nein	nein*	ja	ja	niedrig
NN1250-3586	niedrig	nein	nein*	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	nein*	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	nein*	ja	ja	niedrig
*Unerwünschte Ereignisse werden standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (Safety Analysis Set).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes UE wird für die Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 als niedrig angesehen. UE werden standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (SAS). Alle Studien wurden mit offenem Design durchgeführt, da eine Verblindung entweder ein Double-Dummy-Design oder aber ein Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) erfordert hätte. Ersteres hätte eine höhere Belastung für jeden Patienten aufgrund doppelter Spritzenanzahl bedeutet, und zweiteres die Verwendung von Einmal-Insulinspritzen zur Applikation des Basalinsulins, die jedoch eine in Deutschland unübliche Methode darstellt. Die Verblindung der Endpunkterheber war daher nicht gegeben. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Da auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist, ergibt sich für den Endpunkt UE keine davon abweichende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Unerwünschte Ereignisse	IDeg ¹		IGlar ¹		Behandlungseffekt ²
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert
NN1250-3579	Gesamtrate UE	766	572 (74,7)	257	182 (70,8)	1,22 [0,89;1,66]; 0,2247
	SUE		62 (8,1)		26 (10,1)	0,78 [0,48;1,27]; 0,3179
	Therapieabbruch aufgrund UE		20 (2,6)		5 (1,9)	1,35 [0,50;3,64]; 0,5514
	Kardiovaskuläre Ereignisse		12 (1,6)		2 (0,8)	2,03 [0,45;9,13]; 0,3563
NN1250-3586	Gesamtrate UE	284	167 (58,8)	146	95 (65,1)	0,77 [0,51;1,16]; 0,2078
	SUE		8 (2,8)		8 (5,5)	0,50 [0,18;1,36]; 0,1747
	Therapieabbruch aufgrund UE		2 (0,7)		3 (2,1)	0,34 [0,06;2,05]; 0,2378
	Kardiovaskuläre Ereignisse		2 (0,7)		0 (0,0)	2,59 [0,12;54,36]; 0,5394
NN1250-3672	Gesamtrate UE	228	147 (64,5)	228	156 (68,4)	0,84 [0,57;1,24]; 0,3723
	SUE		15 (6,6)		10 (4,4)	1,54 [0,67;3,49]; 0,3068
	Therapieabbruch aufgrund UE		5 (2,2)		4 (1,7)	1,26 [0,33;4,74]; 0,7369
	Kardiovaskuläre Ereignisse		4 (1,8)		3 (1,3)	1,34 [0,30;6,05]; 0,7042

¹deskriptive Werte; ²eigene Berechnung
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse (Safety Analysis Set); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse

Beschreibung der Ergebnisse der zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672

Für die **Gesamtrate der UE** zeigte sich in keiner der zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin. In der Studie NN1250-3579 trat in beiden Behandlungsarmen eine ähnliche Anzahl an UE auf (Insulin degludec: 572; 74,7% / Insulin glargin: 182; 70,8%). Dieser Unterschied zeigte anhand des OR [95%-KI] keine statistische Signifikanz (1,22 [0,89;1,66]; p=0,2247). Die Studien NN1250-3586 (OR [95%-KI]: 0,77 [0,51;1,16]; p=0,2078) und NN1250-3672 (OR [95%-KI]: 0,84 [0,57;1,24]; p=0,3723) zeigten bezüglich der Gesamtrate der UE konsistent ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede der Behandlungen an.

Bei Betrachtung der **SUE** ergaben sich in den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Insulin degludec und der Behandlung mit Insulin glargin. In der Studie NN1250-3579 traten im Insulin degludec-Arm 62 SUE (8,1%) und im Insulin glargin-Arm 26 SUE (10,1%) auf. Dieser Unterschied erwies sich bei Berechnung des OR [95%-KI] als statistisch nicht

signifikant (0,78 [0,48;1,27]; $p=0,3179$). In den Studien NN1250-3586 (OR [95%-KI]: 0,50 [0,18;1,36]; $p=0,1747$) und NN1250-3672 (OR [95%-KI]: 1,54 [0,67;3,49]; $p=0,3068$) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der SUE.

Therapieabbrüche aufgrund UE traten in den Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 vergleichbar häufig in beiden Behandlungsarmen auf. In keiner der Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. In der Studie NN1250-3579 traten 20 Therapieabbrüche aufgrund UE in der Insulin degludec-Gruppe (2,6%) und 5 Therapieabbrüche aufgrund UE in der Insulin glargin-Gruppe (1,9%) auf. Der Unterschied zeigte bei Berechnung des OR [95%-KI] keine statistische Signifikanz (1,35 [0,50;3,64]; $p=0,5514$). In den Studien NN1250-3586 (OR [95%-KI]: 0,34 [0,06;2,05]; $p=0,2378$) und NN1250-3672 (OR [95%-KI]: 1,26 [0,33;4,74]; $p=0,7369$) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund UE.

Bedeutende **kardiovaskuläre Ereignisse** (MACE) wurden in allen eingeschlossenen Studien als UE von speziellem Interesse betrachtet. Diese wurden im Rahmen der Sicherheitsdaten betrachtet. In allen zweiarmigen Studien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Insulin degludec- und der Insulin glargin-Behandlung. In der Studie NN1250-NN1250-3579 wurde bei 12 Patienten (1,6%; neun Patienten mit akuten Koronarsyndrom, zwei Patienten mit Schlaganfall, ein Patient mit kardiovaskulärem Tod), und im Insulin glargin-Arm bei 2 Patienten (0,8%; ein Patient mit akutem Koronarsyndrom, ein Patient mit kardiovaskulärem Tod) ein bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis festgestellt. Das OR [95%-KI] von 2,03 [0,45;9,13] zeigte dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($p=0,3563$). In der Studie NN1250-3586 zeigte sich anhand des OR [95%-KI] ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse (2,59 [0,12;54,36]; $p=0,5394$). Der Behandlungseffekt in Studie NN1250-3672 bestätigte die Ergebnisse der anderen beiden Studien. Anhand des OR [95%-KI] ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Behandlungen bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse (1,34 [0,30;6,05]; $p=0,7042$).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NN1250-3668 mit flexibler Dosierung)

Studie	Unerwünschte Ereignisse	IDeg Flex ¹		IDeg OD ¹		IGlar OD ¹		Behandlungseffekt ² IDeg Flex vs. IDeg OD	Behandlungseffekt ² IDeg Flex vs. IGlar OD
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
NN1250-3668	Gesamtrate UE	230	122 (53,0)	226	128 (56,6)	229	128 (55,9)	0,86 [0,60;1,25]; 0,4408	0,89 [0,62;1,29]; 0,5397
	SUE		6 (2,6)		8 (3,5)		4 (1,7)	0,73 [0,25;2,14]; 0,5659	1,51 [0,42;5,41]; 0,5298
	Therapieabbruch aufgrund UE		2 (0,9)		1 (0,4)		2 (0,9)	1,97 [0,18;21,92]; 0,5799	1,00 [0,14;7,13]; 0,9965
	Kardiovaskuläre Ereignisse		1 (0,4)		1 (0,4)		2 (0,9)	0,98 [0,06;15,80]; 0,9901	0,50 [0,04;5,50]; 0,5677

¹deskriptive Werte; ²eigene Berechnung

Flex: Flexible Dosierung; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse (Safety Analysis Set); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OD: Once Daily; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse

Beschreibung der Ergebnisse der dreiarmligen Studie NN1250-3668

In der dreiarmligen Studie NN1250-3668 (Tabelle 4-44) wurde der Behandlungsunterschied zwischen IDeg Flex und IGlar OD sowie der Vergleich zwischen IDeg Flex und IDeg OD untersucht. Auch diese Vergleiche zeigen für die Gesamtrate UE, die SUE, die Therapieabbrüche aufgrund UE sowie die kardiovaskulären Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede der Behandlungen an.

Für die **Gesamtrate der UE** zeigte sich in allen drei Behandlungsarmen eine vergleichbare Anzahl an UE (IDeg Flex: 122; 53,0% / IDeg OD: 128; 56,6% / IGlar OD: 128; 55,9%). Weder der Vergleich von IDeg Flex vs. IGlar OD (OR [95%-KI]: 0,89 [0,62;1,29]; p=0,5397) noch der Vergleich von IDeg Flex vs. IDeg OD (OR [95%-KI]: 0,86 [0,60;1,25]; p=0,4408) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtrate der UE.

Bezüglich der **SUE** waren die Ereigniszahlen in allen drei Behandlungsarmen ebenfalls vergleichbar und es zeigten sich anhand des OR [95%-KI] keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (IDeg Flex vs. IGlar OD: 1,51 [0,42;5,41]; p=0,5298 / IDeg Flex vs. IDeg OD: 0,73 [0,25;2,14]; p=0,5659).

Therapieabbrüche aufgrund UE traten in der Studie NN1250-3668 nur sehr wenige auf und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte keine statistische Signifikanz

(IDeg Flex vs. IGlax OD: 1,00 [0,14;7,13]; p=0,9965 / IDeg Flex vs. IDeg OD: 1,97 [0,18;21,92]; p=0,5799).

Auch **kardiovaskuläre Ereignisse** (MACE) waren in der Studie NN1250-3668 in allen drei Behandlungsarmen sehr selten. Anhand der OR [95%-KI] zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (IDeg Flex vs. IGlax OD: 0,50 [0,04;5,50]; p=0,5677 / IDeg Flex vs. IDeg OD: 0,98 [0,06;15,80]; p=0,9901).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.6 Lebensqualität mittels SF-36 – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
NN1250-3579	<p>Der Endpunkt Lebensqualität wurde durch den SF-36 v2 (=Version 2) repräsentiert. Der SF-36 v2 ist ein Patientenfragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestehend aus 36 Fragen in den Bereichen psychisches und körperliches Wohlbefinden. Die Domäne psychisches Wohlbefinden gliedert sich in die vier Teilbereiche (=Subscores) Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychische Gesundheit; die Domäne körperliches Wohlbefinden gliedert sich in die vier Teilbereiche körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheit. Die gewichteten Summen der Antworten aus den 36 Fragen werden den acht Subscores zugeordnet. Jeder dieser Subscores wird auf einer Skala von 0 bis 100 gemessen, wobei ein höherer Wert für ein besseres Wohlbefinden steht. Auf derselben Skala werden außerdem die beiden Summenscores für das körperliche Wohlbefinden (Physical Component Summary) und für das psychische Wohlbefinden (Mental Component Summary) angegeben.</p> <p>Basierend auf dem FAS wurde für die beiden Summenscores und für jeden der acht Subscores das Ansprechen sowie die adjustierte mittlere Veränderung zwischen Beginn und Ende der Studie anhand eines ANOVA-Modells (feste Faktoren: Behandlungsarm, Geschlecht, Region, Antidiabetes-Therapie beim Screening sowie die Kovariablen Alter und Score des Ausgangswerts) analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch die Mittelwertdifferenz inklusive 95%-KI berechnet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert.</p>
NN1250-3586	Analog zu Studie NN1250-3579
NN1250-3668	Analog zu Studie NN1250-3579
NN1250-3672	Analog zu Studie NN1250-3579
FAS: Full Analysis Set; ANOVA: Analysis of Variance; LOCF: Last Observation Carries Forward; KI: Konfidenzintervall	

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3579	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3586	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3668	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3672	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Lebensqualität wird für die Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 als niedrig angesehen. Die Analysen zur Lebensqualität basieren auf dem FAS, d. h. es werden alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Behandlung (Insulin degludec bzw. Insulin glargin) berücksichtigt. Alle Studien wurden mit offenem Design durchgeführt, da eine Verblindung entweder ein Double-Dummy-Design oder aber ein Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) erfordert hätte. Ersteres hätte eine höhere Belastung für jeden Patienten aufgrund doppelter Spritzenanzahl bedeutet und zweiteres die Verwendung von Einmal-Insulinspritzen zur Applikation des Basalinsulins, die jedoch eine in Deutschland unübliche Methode darstellt. Die Verblindung der Endpunkterheber war daher nicht gegeben. Es ist davon auszugehen, dass sich das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Lebensqualität nicht durch ein offenes Studiendesign erhöht. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Da auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist, ergibt sich für den Endpunkt Lebensqualität keine davon abweichende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672**Domäne psychisches Wohlbefinden (SF-36)**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für psychisches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		Adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3579	IDeg	767	48,4 (11,3)	767	49,0 (0,3)	767	0,5 (0,3)	-0,4 [-1,6;0,7]
	IGlar	253	48,9 (11,4)	253	49,4 (0,5)	253	0,9 (0,5)	
NN1250-3586	IDeg	286	47,8 (9,2)	286	49,9 (0,6)	286	1,4 (0,6)	0,7 [-0,8;2,2]
	IGlar	144	50,0 (8,8)	144	49,2 (0,7)	144	0,7 (0,7)	
NN1250-3672	IDeg	225	48,4 (10,9)	225	50,2 (0,9)	225	1,8 (0,9)	1,4 [-0,1;2,9]
	IGlar	226	48,6 (10,2)	226	48,8 (0,8)	226	0,4 (0,8)	

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Subscore Vitalität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		Adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3579	IDeg	759	49,6 (10,7)	759	50,4 (0,3)	759	0,8 (0,3)	0,4 [-0,8;1,5]
	IGlar	248	49,7 (10,4)	248	50,1 (0,5)	248	0,4 (0,5)	
NN1250-3586	IDeg	282	51,4 (10,1)	282	53,3 (0,6)	282	1,4 (0,6)	0,6 [-0,9;2,2]
	IGlar	144	53,0 (9,6)	144	52,7 (0,8)	144	0,7 (0,8)	
NN1250-3672	IDeg	225	49,4 (10,2)	225	51,4 (0,8)	225	1,9 (0,8)	1,5 [0,1;3,0]
	IGlar	225	49,5 (10,0)	225	49,8 (0,8)	225	0,4 (0,8)	

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Subscore soziale Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		Adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3579	IDeg	767	48,1 (10,2)	767	48,4 (0,3)	767	0,3 (0,3)	0,1 [-1,1;1,3]
	IGlar	253	48,2 (11,0)	253	48,3 (0,5)	253	0,2 (0,5)	
NN1250-3586	IDeg	286	49,4 (8,3)	286	50,8 (0,6)	286	1,2 (0,6)	1,2 [-0,3;2,7]
	IGlar	144	50,0 (8,6)	144	49,6 (0,7)	144	0,0 (0,7)	
NN1250-3672	IDeg	224	47,6 (10,1)	224	49,7 (0,8)	224	2,2 (0,8)	1,3 [-0,1;2,7]
	IGlar	225	47,4 (10,4)	225	48,4 (0,8)	225	0,9 (0,8)	

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Subscore emotionale Rollenfunktion (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		Adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3579	IDeg	764	45,4 (11,8)	764	45,8 (0,4)	764	0,4 (0,4)	-0,5 [-1,8;0,9]
	IGlar	249	45,8 (11,9)	249	46,3 (0,6)	249	0,8 (0,6)	
NN1250-3586	IDeg	283	46,2 (10,7)	283	48,3 (0,7)	283	1,7 (0,7)	0,3 [-1,5;2,1]
	IGlar	141	47,6 (11,4)	141	48,0 (0,9)	141	1,4 (0,9)	
NN1250-3672	IDeg	219	45,8 (11,7)	219	47,1 (0,9)	219	1,0 (0,9)	0,9 [-0,7;2,6]
	IGlar	224	46,4 (10,8)	224	46,2 (0,9)	224	0,1 (0,9)	

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Subscore psychische Gesundheit (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		Adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3579	IDeg	758	48,5 (11,2)	758	48,9 (0,3)	758	0,4 (0,3)	-0,1 [-1,3;1,1]
	IGlar	248	48,7 (11,5)	248	49,0 (0,5)	248	0,5 (0,5)	
NN1250-3586	IDeg	282	48,2 (10,1)	282	49,2 (0,7)	282	0,5 (0,7)	-0,1 [-1,7;1,6]
	IGlar	144	49,9 (8,8)	144	49,3 (0,9)	144	0,5 (0,9)	
NN1250-3672	IDeg	225	48,4 (10,7)	225	49,9 (0,9)	225	1,9 (0,9)	1,0 [-0,5;2,6]
	IGlar	225	47,6 (10,7)	225	48,9 (0,9)	225	0,9 (0,9)	

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Die Ergebnisse zur Lebensqualität aus dem Fragebogen SF-36 in den Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 zeigten keine Unterschiede zwischen der Insulin degludec- und der Insulin glargin-Behandlung bezüglich der Domäne psychisches Wohlbefinden (Tabelle 4-47). Für die Patienten unter Insulin degludec ergab sich über die gesamte Studiendauer eine mittlere Veränderung von 0,5 (NN1250-3579), 1,4 (NN1250-3586) und 1,8 (NN1250-3672) Punkten, für Patienten unter Insulin glargin zeigte sich die mittlere Veränderung von 0,9 (NN1250-3586), 0,7 (NN1250-3579) und 0,4 (NN1250-3672) Punkten. Der Behandlungseffekt anhand der MWD [95%-KI] zeigte für das psychische Wohlbefinden im Gesamtergebnis über alle drei Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Arm an (NN1250-3579: -0,4 [-1,6;0,7]; NN1250-3586: 0,7 [-0,8;2,2]; NN1250-3672: 1,4 [-0,1;2,9]).

Für den Subscore Vitalität (Tabelle 4-48) zeigte sich in der Studie NN1250-3672 eine Verbesserung von 1,9 Punkten in der Insulin degludec-Gruppe gegenüber 0,4 Punkten in der Insulin glargin-Gruppe. Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen war statistisch signifikant voneinander verschieden, so dass bezüglich der Vitalität ein Vorteil für die Insulin degludec-Behandlung gegenüber der Insulin glargin-Behandlung angezeigt wurde (MWD [95%-KI]: 1,5 [0,1;3,0]). Die Studien NN1250-3579 und NN1250-3586 zeigten für den Subscore Vitalität keine Unterschiede in beiden Behandlungsarmen.

Für die Subscores soziale Funktionsfähigkeit (Tabelle 4-49), emotionale Rollenfunktion (Tabelle 4-50), und psychische Gesundheit (Tabelle 4-51) ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mit Insulin degludec und Insulin glargin behandelten Patienten.

Domäne körperliches Wohlbefinden (SF-36)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für körperliches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		Adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3579	IDeg	767	46,1 (9,3)	767	46,6 (0,3)	767	0,5 (0,3)	1,0 [0,1;2,0]
	IGlar	253	45,8 (9,3)	253	45,6 (0,4)	253	-0,5 (0,4)	
NN1250-3586	IDeg	286	49,3 (6,7)	286	49,8 (0,4)	286	0,7 (0,4)	0,3 [-0,8;1,4]
	IGlar	144	48,4 (7,1)	144	49,5 (0,6)	144	0,5 (0,6)	
NN1250-3672	IDeg	225	45,8 (9,1)	225	47,1 (0,7)	225	1,7 (0,7)	0,4 [-0,8;1,5]
	IGlar	226	45,1 (9,0)	226	46,7 (0,6)	226	1,3 (0,6)	

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Subscore körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		Adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3579	IDeg	760	45,6 (10,4)	760	46,1 (0,3)	760	0,5 (0,3)	1,4 [0,3;2,4]
	IGlar	251	45,4 (10,1)	251	44,7 (0,5)	251	-0,9 (0,5)	
NN1250-3586	IDeg	284	49,3 (7,4)	284	49,0 (0,6)	284	0,0 (0,6)	-0,0 [-1,6;1,5]
	IGlar	253	48,1 (8,6)	253	49,0 (0,8)	253	0,1 (0,8)	
NN1250-3672	IDeg	225	46,4 (9,8)	225	46,7 (0,8)	225	1,4 (0,8)	-0,1 [-1,5;1,3]
	IGlar	225	44,3 (10,6)	225	46,8 (0,8)	225	1,5 (0,8)	

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Subscore körperliche Rollenfunktion (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3579	IDeg	763	45,7 (10,6)	763	45,9 (0,3)	763	0,3 (0,3)	0,1 [-1,0;1,2]
	IGlar	250	45,5 (10,4)	250	45,9 (0,5)	250	0,2 (0,5)	
NN1250-3586	IDeg	286	48,6 (9,2)	286	49,6 (0,6)	286	0,6 (0,6)	-0,1 [-1,7;1,5]
	IGlar	143	49,7 (8,9)	143	49,8 (0,8)	143	0,8 (0,8)	
NN1250-3672	IDeg	220	46,2 (10,6)	220	47,1 (0,7)	220	1,1 (0,7)	0,4 [-1,0;1,7]
	IGlar	224	45,9 (10,0)	224	46,7 (0,7)	224	0,7 (0,7)	

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Subscore körperliche Schmerzen (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3579	IDeg	762	48,8 (11,4)	762	49,0 (0,4)	762	0,3 (0,4)	1,1 [-0,3;2,5]
	IGlar	249	48,4 (11,5)	249	47,9 (0,6)	249	-0,8 (0,6)	
NN1250-3586	IDeg	284	52,4 (9,5)	284	52,9 (0,6)	284	0,6 (0,6)	0,3 [-1,2;1,9]
	IGlar	143	52,2 (9,5)	143	52,6 (0,8)	143	0,3 (0,8)	
NN1250-3672	IDeg	224	46,7 (11,0)	224	49,3 (0,9)	224	2,0 (0,9)	1,6 [0,1;3,2]
	IGlar	224	47,9 (11,0)	224	47,7 (0,9)	224	0,4 (0,9)	

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Subscore allgemeine Gesundheit (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		Adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3579	IDeg	763	44,5 (9,7)	763	45,7 (0,3)	763	1,1 (0,3)	0,5 [-0,5;1,5]
	IGlar	250	44,9 (9,3)	250	45,2 (0,5)	250	0,6 (0,5)	
NN1250-3586	IDeg	283	42,5 (9,6)	283	44,8 (0,5)	283	2,4 (0,5)	0,8 [-0,4;2,1]
	IGlar	144	42,2 (8,9)	144	44,0 (0,6)	144	1,6 (0,6)	
NN1250-3672	IDeg	225	44,3 (9,2)	225	46,5 (0,7)	225	2,6 (0,7)	0,8 [-0,5;2,0]
	IGlar	224	43,4 (9,7)	224	45,7 (0,7)	224	1,8 (0,7)	

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Für die Studie NN1250-3579 zeigte sich bezüglich des Gesamtscore körperliches Wohlbefinden (Tabelle 4-52) eine Verbesserung von 0,5 Punkten in der Insulin degludec-Gruppe gegenüber einer Reduzierung von -0,5 Punkten in der Insulin glargin-Gruppe. Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen war statistisch signifikant voneinander verschieden, so dass im Gesamtscore körperliches Wohlbefinden ein Vorteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin gezeigt wurde (MWD [95%-KI]: 1,0 [0,1;2,0]). Die Studien NN1250-3586 bzw. NN1250-3672 zeigten keine Unterschiede in beiden Behandlungsarmen: Für Patienten im Insulin degludec-Arm ergab sich für das körperliche Wohlbefinden eine mittlere Veränderung von 0,7 bzw. 1,7 Punkten und im Insulin glargin-Arm eine mittlere Veränderung von 0,5 bzw. 1,3 Punkten. Die entsprechenden Behandlungseffekte zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Arm in den Studien NN1250-3586 bzw. NN1250-3672 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede an (MWD [95%-KI]: 0,3 [-0,8;1,4]) bzw. 0,4 [-0,8;1,5]).

In Studie NN1250-3579 ergab sich bezüglich des Subscore körperliche Funktionsfähigkeit (Tabelle 4-53) eine Verbesserung von 0,5 Punkten im Insulin degludec-Behandlungsarm gegenüber einer Reduzierung von -0,9 Punkten im Insulin glargin-Behandlungsarm. Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen war statistisch signifikant voneinander verschieden, so dass ein Vorteil für die Insulin degludec-Behandlung gegenüber der Insulin glargin-Behandlung gezeigt wurde (MWD [95%-KI]: 1,4 [0,3;2,4]). Die Studien NN1250-3586 und NN1250-3672 zeigten keine Unterschiede in beiden Behandlungsarmen.

Für die Studie NN1250-3672 ergab sich im Subscore körperliche Schmerzen (Tabelle 4-55) eine mittlere Veränderung von 2,0 Punkten im Insulin degludec-Arm gegenüber 0,4 Punkten im Insulin glargin-Arm. Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen war statistisch

signifikant voneinander verschieden, so dass bezüglich des Subscore körperliche Schmerzen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Insulin degludec-Behandlung gegenüber der Insulin glargin-Behandlung gezeigt wurde (MWD [95%-KI]: 1,6 [0,1;3,2]). Die Studien NN1250-3579 und NN1250-3586 zeigten keine Unterschiede in beiden Behandlungsarmen.

Für die Subscores körperliche Rollenfunktion (Tabelle 4-54) und allgemeine Gesundheit (Tabelle 4-56) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mit Insulin degludec und Insulin glargin behandelten Patienten.

Ergebnisse der dreiarmligen Studie NN1250-3668

Domäne psychisches Wohlbefinden (SF-36)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für psychisches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NN1250-3668 mit flexibler Dosierung)

Domäne	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg Flex vs. siehe Spalte „Behandlung“
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
Gesamtscore: Psychisches Wohlbefinden	IDeg Flex	229	46,1 (11,8)	229	47,2 (0,8)	229	0,9 (0,8)	---
	IDeg OD	228	46,7 (10,8)	228	47,4 (0,8)	228	1,2 (0,8)	-0,3 [-1,9;1,3]
	IGlar OD	229	46,0 (11,8)	229	46,7 (0,8)	229	0,4 (0,8)	0,5 [-1,1;2,1]
Subscore: Vitalität	IDeg Flex	227	51,2 (10,6)	227	51,2 (0,8)	227	0,6 (0,8)	---
	IDeg OD	222	50,1 (10,2)	222	51,6 (0,7)	222	1,0 (0,7)	-0,4 [-1,9;1,1]
	IGlar OD	227	50,5 (10,5)	227	51,1 (0,7)	227	0,5 (0,7)	0,1 [-1,3;1,6]
Subscore: Soziale Funktion	IDeg Flex	228	47,2 (9,6)	228	47,5 (0,8)	228	1,0 (0,8)	---
	IDeg OD	227	46,6 (10,2)	227	48,5 (0,7)	227	2,0 (0,7)	-1,0 [-2,5;0,5]
	IGlar OD	227	45,6 (10,4)	227	48,1 (0,7)	227	1,6 (0,7)	-0,6 [-2,1;0,9]
Subscore: Emotionale Rollenfunktion	IDeg Flex	225	42,6 (12,5)	225	43,6 (0,9)	225	0,6 (0,9)	----
	IDeg OD	222	43,8 (11,9)	222	43,7 (0,9)	222	0,6 (0,9)	-0,0 [-1,8;1,8]
	IGlar OD	225	42,9 (11,7)	225	43,0 (0,9)	225	-0,1 (0,9)	0,7 [-1,1;2,5]
Subscore: Psychische Gesundheit	IDeg Flex	227	46,4 (12,1)	227	47,1 (0,8)	227	0,7 (0,8)	---
	IDeg OD	222	46,7 (10,3)	222	47,3 (0,8)	222	0,9 (0,8)	-0,2 [-1,8;1,4]
	IGlar OD	228	46,1 (12,5)	228	46,5 (0,8)	228	0,1 (0,8)	0,6 [-1,0;2,2]

¹ deskriptive Werte; ² Werte aus ANOVA-Modell
Flex: Flexible Dosierung; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; OD: Once Daily; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Die Ergebnisse zur Lebensqualität aus dem Fragebogen SF-36 in der Studie NN1250-3668 zeigten keine Unterschiede zwischen der IDeg Flex-, IDeg OD- und der IGlax OD-Behandlung bezüglich der Domäne psychisches Wohlbefinden (Tabelle 4-57). Für die Patienten unter IDeg Flex ergab sich über die gesamte Studiendauer eine mittlere Veränderung von 0,9 Punkten, für die Patienten unter IDeg OD eine mittlere Veränderung von 1,2 Punkten und für Patienten unter IGlax OD eine mittlere Veränderung von 0,4 Punkten. Der Behandlungseffekt zeigte für das psychische Wohlbefinden insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem IDeg Flex-Arm und dem IDeg OD-Arm (MWD [95%-KI]: -0,3 [-1,9;1,3]) sowie zwischen dem IDeg Flex-Arm und dem IGlax OD-Arm an (MWD [95%-KI]: 0,5 [-1,1;2,1]). Auch für alle Subscores des psychischen Wohlbefindens (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychische Gesundheit) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen IDeg Flex, IDeg OD und IGlax OD.

Domäne körperliches Wohlbefinden (SF-36)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für körperliches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NN1250-3668 mit flexibler Dosierung)

Domäne	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg Flex vs. siehe Spalte „Behandlung“
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
Gesamt-score: Körperliches Wohlbefinden	IDeg Flex	229	47,8 (8,0)	229	47,1 (0,6)	229	0,3 (0,6)	---
	IDeg OD	228	46,4 (8,1)	228	47,2 (0,6)	228	0,4 (0,6)	-0,1 [-1,3;1,1]
	IGlax OD	229	46,2 (7,8)	229	47,8 (0,6)	229	1,0 (0,6)	-0,7 [-1,9;0,5]
Subscore: Körperliche Funktion	IDeg Flex	227	45,8 (10,2)	227	46,3 (0,7)	227	0,4 (0,7)	---
	IDeg OD	222	45,9 (9,4)	222	46,2 (0,7)	222	0,4 (0,7)	0,0 [-1,4;1,5]
	IGlax OD	225	45,7 (9,8)	225	45,2 (0,7)	225	-0,6 (0,7)	1,1 [-0,4;2,5]
Subscore: Körperliche Rollenfunktion	IDeg Flex	226	46,3 (9,9)	226	45,2 (0,7)	226	-0,2 (0,7)	---
	IDeg OD	222	45,3 (9,5)	222	45,7 (0,7)	222	0,3 (0,7)	-0,4 [-1,9;1,0]
	IGlax OD	226	44,6 (10,2)	226	45,3 (0,7)	226	-0,1 (0,7)	-0,1 [-1,5;1,3]
Subscore: Körperliche Schmerzen	IDeg Flex	229	50,5 (10,5)	229	49,1 (0,9)	229	0,1 (0,9)	----
	IDeg OD	226	48,3 (10,5)	226	49,0 (0,8)	226	0,0 (0,8)	0,1 [-1,6;1,8]
	IGlax OD	223	47,9 (11,3)	223	50,6 (0,9)	223	1,7 (0,9)	-1,6 [-3,3;0,1]

Domäne	Behandlung	Ausgangswert ¹		Ende der Studie ²		adjustierte Veränderung ²		Behandlungseffekt ² IDeg Flex vs. siehe Spalte „Behandlung“
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
Subscore: Allgemeine Gesundheit	IDeg Flex	223	43,5 (9,5)	223	44,9 (0,7)	223	1,8 (0,7)	---
	IDeg OD	222	42,9 (8,8)	222	44,8 (0,7)	222	1,7 (0,7)	0,1 [-1,2;1,4]
	IGlar OD	222	42,9 (8,2)	222	46,0 (0,7)	222	2,9 (0,7)	-1,1 [-2,4;0,2]

¹deskriptive Werte; ²Werte aus ANOVA-Modell
Flex: Flexible Dosierung; IDeg: Insulin degludec; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; OD: Once Daily; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Die Ergebnisse zur Lebensqualität aus dem Fragebogen SF-36 in der Studie NN1250-3668 zeigten keine Unterschiede zwischen der IDeg Flex-, IDeg OD- und der IGLar OD-Behandlung bezüglich des Gesamtscore körperliches Wohlbefinden (Tabelle 4-58). Für die Patienten unter IDeg Flex ergab sich über die gesamte Studiendauer eine mittlere Veränderung von 0,3 Punkten, für die Patienten unter IDeg OD eine mittlere Veränderung von 0,4 Punkten und für Patienten unter IGLar OD eine mittlere Veränderung von 1,0 Punkten. Der Behandlungseffekt zeigte für das körperliche Wohlbefinden insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem IDeg Flex-Arm und dem IDeg OD-Arm (MWD [95%-KI]: -0,1 [-1,3;1,1]) sowie zwischen dem IDeg Flex-Arm und dem IGLar OD-Arm (MWD [95%-KI]: -0,7 [-1,9;0,5]). Auch für alle Subscores des körperlichen Wohlbefindens (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen IDeg Flex, IDeg OD und IGLar OD.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.7 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.

In der nachfolgenden Tabelle werden die p-Werte zu den Interaktionsparametern zwischen Behandlungsgruppe und den in 4.2.5.5 definierten Subgruppen dargestellt. Zeigt der Interaktionseffekt einen p-Wert $<0,05$, werden im Folgenden die Ergebnisse getrennt für die Subgruppenkategorien dargestellt. Findet sich keine solche Interaktion, werden nur die Gesamtschätzer zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und keine getrennten Ergebnisse für die Subgruppenkategorien betrachtet.

Tabelle 4-59: Übersicht der p-Werte der jeweiligen Interaktionsparameter

Endpunkte	Alter ¹	Geschlecht ²
Änderung des HbA _{1c} -Wertes*	0,9839	0,3593
bestätigte Hypoglykämien**°	0,5330	0,9785
¹ 18-65 Jahre vs. >65-75 Jahre vs. >75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; *ANCOVA-Modell; **negativ-binomiales Regressionsmodell; °Tag und Nacht Eingeschlossene Studien: NN1250-3579, NN1250-3582, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672		

Für beide Endpunkte „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ und „bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht)“ ergaben sich somit keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen Behandlung und Alter bzw. zwischen Behandlung und Geschlecht.

4.3.1.3.8 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.

Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität zeigten in den zweiarmigen Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 keine signifikanten Unterschiede anhand des OR [95%-KI] zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Arm an (0,33 [0,02;5,37]; $p=0,4395$ / 1,55 [0,06;38,29]; $p=0,7887/0,20$ [0,01;4,15]; $p=0,2971$). Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität in der dreiarmigen Studie NN1250-3668 zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede an. Anhand des OR [95%-KI] zeigte sowohl der Vergleich zwischen IDeg Flex und IGLar OD (0,33 [0,01;8,15]; $p=0,4984$) als auch der Vergleich zwischen IDeg Flex und IDeg OD (0,33 [0,01;8,05]; $p=0,4933$) keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtmortalität.

Änderung des HbA_{1c}-Wertes

In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 zeigte die MWD [95%-KI] keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der adjustierten Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (0,09 [-0,04;0,22]; 0,11 [-0,03;0,24] bzw. 0,04 [-0,11;0,19]). In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 wurden anhand der MWD [95%-KI] keine signifikanten Unterschiede zwischen IDeg Flex und IDeg OD (-0,13 [-0,29;0,03]) sowie zwischen IDeg Flex und IGLar OD (0,04 [-0,12;0,20]) festgestellt.

Für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ ergaben sich keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen Behandlung und Alter bzw. zwischen Behandlung und Geschlecht.

Hypoglykämien

In der Meta-Analyse von Ratner et al. zwischen Insulin degludec und Insulin glargin in Diabetes mellitus Typ 2 BOT wurde gezeigt, dass unter Insulin degludec signifikant weniger **bestätigte Hypoglykämien** (Tag und Nacht) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,83 [0,70;0,98] bzw. 17% geringeres Risiko) auftraten. In der Erhaltungsphase wuchs dieser Vorteil von Insulin degludec auf ein um 28% statistisch signifikant reduziertes Risiko gegenüber Insulin glargin an (RR [95%-KI]: 0,72 [0,58;0,88]). In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 war die Rate der bestätigten Hypoglykämien im Insulin degludec-Arm jeweils geringer als im Insulin glargin-Arm. In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 zeigte das RR [95%-KI] keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen

den Behandlungsarmen IDeg Flex und IDeg OD (1,10 [0,79;1,52]) sowie zwischen IDeg Flex und IGlax OD (1,03 [0,75;1,40]).

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien ergaben sich keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen Behandlung und Alter bzw. zwischen Behandlung und Geschlecht.

In der Meta-Analyse von Ratner et al. zwischen Insulin degludec und Insulin glargin in Diabetes mellitus Typ 2 BOT wurde gezeigt, dass unter Insulin degludec signifikant weniger **nächtlichen bestätigten Hypoglykämien** (von 00:01 bis 05:59 Uhr) pro 100 Patiententjahre (RR [95%-KI]: 0,64 [0,48;0,86] bzw. 36% geringeres Risiko) auftraten. In der Erhaltungsphase wuchs dieser Vorteil von Insulin degludec auf ein um 49% statistisch signifikant reduziertes Risiko (RR [95%-KI]: 0,51 [0,36;0,72]) gegenüber Insulin glargin an. Die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien war in der zweiarmigen Studie NN1250-3579, im Insulin degludec-Arm ebenfalls signifikant geringer als im Insulin glargin-Arm (RR [95%-KI]: 0,64 [0,42;0,98]). Die Studien NN1250-3668, -3586 und -3672 zeigten, der Studie NN1250-3579 ähnliche, geringere Raten an nächtlichen bestätigten Hypoglykämien; diese waren allerdings nicht signifikant.

In der Meta-Analyse von Ratner et al. zwischen Insulin degludec und Insulin glargin in Diabetes mellitus Typ 2 BOT wurde dokumentiert, dass unter Insulin degludec signifikant weniger **schwere Hypoglykämien** pro 100 Patiententjahre (RR [95%-KI]: 0,14 [0,03;0,70] bzw. 86% geringeres Risiko) auftraten.

Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien

Die Blutzuckersenkung unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin glargin war in allen Studien im Anwendungsgebiet vergleichbar. In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 zeigte sich für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes anhand der MWD [95%-KI] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungen (0,09 [-0,04;0,22]; 0,11 [-0,03;0,24] bzw. 0,04 [-0,11;0,19]). Bei demnach vergleichbarer Blutzuckersenkung traten unter Insulin degludec, gemessen anhand des RR [95%-KI], signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht), weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr), als auch weniger schwere Hypoglykämien pro 100 Patiententjahre (0,83 [0,70;0,98]; 0,64 [0,48;0,86] bzw. 0,14 [0,03;0,70]) als unter Insulin glargin auf. In der gemeinsamen Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien ergab sich somit ein Vorteil durch die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin.

In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 zeigte sich für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes anhand der MWD [95%-KI] kein statistisch signifikanter Unterschied bei IDeg Flex vs. IDeg OD (-0,13 [-0,29;0,03]) und IDeg Flex vs. IGlax OD (0,04 [-0,12;0,20]), wobei sich in den drei Behandlungsarmen IDeg Flex, IDeg OD und IGlax OD etwa gleich große Anteile an Patienten mit bestätigten, nächtlichen bestätigten und schweren Hypoglykämien ergaben.

Unerwünschte Ereignisse

Für die **Gesamtrate der UE** zeigte sich anhand des OR [95%-KI] in keiner der zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (NN1250-3579: 1,22 [0,89;1,66]; p=0,2247 / NN1250-3586: 0,77 [0,51;1,16]; p=0,2078 / NN1250-3672: 0,84 [0,57;1,24]; p=0,3723). In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 zeigte weder der Vergleich von IDeg Flex vs. IGLar OD (OR [95%-KI]: 0,89 [0,62;1,29]; p=0,5397) noch der Vergleich von IDeg Flex vs. IDeg OD (OR [95%-KI]: 0,86 [0,60;1,25]; p=0,4408) einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtrate der UE.

Bei Betrachtung der **SUE** ergaben sich bei anhand des OR [95%-KI] in den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Insulin degludec und der Behandlung mit Insulin glargin (NN1250-3579: 0,78 [0,48;1,27]; p=0,3179 / NN1250-3586: 0,50 [0,18;1,36]; p=0,1747 / NN1250-3672: 1,54 [0,67;3,49]; p=0,3068). Auch in der dreiarmigen Studie NN1250-3668 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlungsarmen (IDeg Flex vs. IGLar OD: 0,73 [0,25;2,14]; p=0,5659 / IDeg Flex vs. IDeg OD: 1,51 [0,42;5,41]; p=0,5298).

Therapieabbrüche aufgrund UE traten in den Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 vergleichbar häufig in beiden Behandlungsarmen auf. In keiner der Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (NN1250-3579: 1,35 [0,50;3,64]; p=0,5514 / NN1250-3586: 0,34 [0,06;2,05]; p=0,2378 / NN1250-3672: 1,26 [0,33;4,74]; p=0,7369). Zwischen den drei Behandlungsarmen der Studie NN1250-3668 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (IDeg Flex vs. IGLar OD: 1,00 [0,14;7,13]; p=0,9965 / IDeg Flex vs. IDeg OD: 1,97 [0,18;21,92]; p=0,5799).

Bei Betrachtung der **kardiovaskulären Ereignisse** zeigten sich bei anhand des OR [95%-KI] in den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Insulin degludec und der Behandlung mit Insulin glargin (NN1250-3579: 2,03 [0,45;9,13]; p=0,3563/ NN1250-3586: 2,59 [0,12;54,36]; p=0,5394/ NN1250-3672: 1,34 [0,30;6,05]; p=0,7042). In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (IDeg Flex vs. IGLar OD: 0,50 [0,04;5,50]; p=0,5677 / IDeg Flex vs. IDeg OD: 0,98 [0,06;15,80]; p=0,9901).

Lebensqualität mittels SF-36

Die Ergebnisse zur Lebensqualität bezüglich der Domäne **psychisches Wohlbefinden** aus dem Fragebogen SF-36 zeigten im Gesamtergebnis über alle vier Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen der Insulin degludec- und der Insulin glargin-Behandlung. Für den Subscore Vitalität zeigte sich in der Studie NN1250-3672 ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (MWD [95%-KI]: 1,5 [0,1;3,0]).

Bezüglich der Domäne **körperliches Wohlbefinden** aus dem Fragebogen SF-36 zeigte sich in der Studie NN1250-3579 ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulin degludec

gegenüber Insulin glargin (MWD [95%-KI]: 1,0 [0,1;2,0]), der sich auch im Subscore körperliche Funktionsfähigkeit (MWD [95%-KI]: 1,4 [0,3;2,4]) widerspiegelte. Einen weiteren statistisch signifikanter Vorteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin ergab sich im Subscore körperliche Schmerzen (MWD [95%-KI]: 1,6 [0,1;3,2]) in der Studie NN1250-3672.

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; es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-61: 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 4-62: 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 4-63: 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 4-64: 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 4.3.1.3.7.

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 4-65: 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 4-66: 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 4-67: 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 4.3.1.3.7.

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 4-68: 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 4.3.1.3.7.***

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.

Die vier im Anwendungsgebiet B liegenden Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 entstammen dem von Novo Nordisk durchgeführten globalen Phase-IIIa-Programm, daher unterscheiden sich die jeweiligen Studien im Design nur geringfügig. Bei den Studien handelt es sich um RCT mit zweiarmigem (NN1250-3579, NN1250-3586, und NN1250-3672) bzw. dreiarmigem (NN1250-3668), parallelem und offenem Studiendesign. Sie entsprechen somit der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (26). Auf Studienebene weisen alle Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Das Ziel der Studien war es, die Wirksamkeit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit OAD, bezüglich der Kontrolle der Glykämie (Veränderung des HbA_{1c} gegenüber Studienbeginn) bis zum Ende der Behandlungszeit zu bestätigen. Primäres Ziel der Studien war nicht die Erhebung von kardiovaskulären Endpunkten.

Die Studienpopulation umfasste in den vier für das Anwendungsgebiet B eingeschlossenen Studien insgesamt 66,2% weiße Patienten. Somit entspricht die Studienpopulation bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit zu einem Großteil dem deutschen Versorgungskontext. Mit einem Anteil von 71,1% Europäern und Nordamerikaner in den vier eingeschlossenen Studien ist auch hinsichtlich der regionalen Herkunft der Patienten eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Der primäre Endpunkt in allen vier Studien war die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach Ende der Behandlungszeit gegenüber dem Ausgangswert. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte waren Gesamtmortalität, Hypoglykämien, die gemeinsame Betrachtung von HbA_{1c} und Hypoglykämien, UE sowie die Lebensqualität (anhand des Fragebogens SF-36). Diese Endpunkte weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf, womit eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse der genannten Endpunkte besteht (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.2).

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.

Die Patientenpopulation für Anwendungsgebiet B beinhaltet erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, für die eine Behandlung mit lang wirkendem Insulin in Kombination mit OAD in Frage kommt.

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronische fortschreitende Erkrankung. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt sich im Krankheitsverlauf ein relativer Insulinmangel aufgrund vererbter oder erworbener Insulinresistenz zu einem Insulinmangel durch Insulinsekretionsstörung (8). Patienten in Anwendungsgebiet B befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung und bedürfen entsprechend Nationaler Versorgungsleitlinie einer Therapie mit lang wirkendem Insulin in Kombination mit OAD (8). Die Insulintherapie führt bekannter Weise zu einer höheren Hypoglykämierate und Gewichtszunahme (100). Laut Nationaler Versorgungsleitlinie ist jede Hypoglykämie potenziell gefährlich für den Patienten und auch für sein Umfeld (8). Daher ist für diese Patienten eine Therapieoption erforderlich, die eine geringere Hypoglykämierate aufweist.

Insulin degludec ist ein Insulinanalogon, das sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antidiabetika zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes führt. 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 (10, 11). 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 nächtliche bestätigte 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 (101). Die Mehrheit der beobachteten UE waren von leichter bis moderater Intensität und nicht therapiebezogen. Hypoglykämie wurde als häufigstes therapiebezogenes SUE beobachtet (102). Insgesamt war das beobachtete Nebenwirkungsprofil von Insulin degludec als Monotherapie und in Kombination mit anderen Antidiabetika im Einklang mit dem Sicherheitsprofil anderer Insulinanaloga (103).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen zusammengefasst. Diesen Ergebnissen liegen vier direkt vergleichende RCT der Evidenzklasse Ib (NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672) zugrunde.

Die Studie NN1250-3579 vergleicht Insulin degludec gegen Insulin glargin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, jeweils in Kombination mit Metformin±DPP-IV-Inhibitor. Es handelt sich um eine RCT der Phase-III mit zweiarmigem, parallelem und offenem Studiendesign, mit einer 3:1-Randomisierung. Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich der Kontrolle der Glykämie (Änderung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert) nach 26 Behandlungswochen zu bestätigen.

Die Studie NN1250-3586 vergleicht Insulin degludec gegen Insulin glargin in erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, jeweils in Kombination mit OAD (außer DPP-IV-Inhibitor). Es handelt sich um eine RCT der Phase-III mit zweiarmigem, parallelem und offenem Studiendesign, mit einer 1:1-Randomisierung. Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich der Kontrolle der Glykämie (Änderung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert) nach 26 Behandlungswochen zu bestätigen.

Die Studie NN1250-3668 vergleicht Insulin degludec gegen Insulin glargin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, jeweils in Kombination mit OAD (Metformin, Sulfonylharnstoff, Glinide oder Pioglitazon). Es handelt sich um eine RCT der Phase-III mit dreiarmigem, parallelem und offenem Studiendesign, mit einer 1:1:1-Randomisierung. Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Insulin degludec in flexiblen

Dosierungsintervallen gegenüber Insulin degludec einmal täglich und Insulin glargin bezüglich der Kontrolle der Glykämie (Änderung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert) nach 26 Behandlungswochen zu bestätigen.

Die Studie NN1250-3672 vergleicht Insulin degludec 200 E/ml gegen Insulin glargin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, jeweils in Kombination mit Metformin±DPP-IV-Inhibitor. Es handelt sich um eine RCT der Phase-III mit zweiarmigem, parallelem und offenem Studiendesign, mit einer 1:1-Randomisierung. Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich der Kontrolle der Glykämie (Änderung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert) nach 26 Behandlungswochen zu bestätigen.

Verlängerung des Überlebens

Gesamtmortalität: Bezüglich der Gesamtmortalität zeigen die Ergebnisse der vier eingeschlossenen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Änderung des HbA_{1c}-Wertes: Insulin degludec und Insulin glargin senkten den HbA_{1c}-Wert von Beginn bis zum Ende der Studien und keine der beiden Behandlungen war unterlegen. Damit wurde das primäre Ziel der Studien erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den zweiarmigen Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,09 [-0,04;0,22]; 0,11 [-0,03;0,24] bzw. 0,04 [-0,11;0,19]). In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 wurden anhand der MWD [95%-KI] keine signifikanten Unterschiede zwischen IDeg Flex und IDeg OD (-0,13 [-0,29;0,03]) sowie zwischen IDeg Flex und IGLar OD (0,04 [-0,12;0,20]) festgestellt.

Beide Behandlungen senken den durchschnittlichen HbA_{1c} auf Werte, die im von der Nationalen Versorgungsleitlinie empfohlenen Zielbereich von 6,5 bis 7,5% liegen (8).

Alle vier Studien waren als Treat-to-Target-Design geplant worden, um Insulinprodukte vergleichen zu können. Dabei wird der Nüchternblutzucker auf ein präspezifiziertes Ziel titriert, um bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle die Sicherheitsprofile vergleichen zu können (95). In allen Behandlungsarmen wurde eine vergleichbare Blutzuckersenkung erreicht, die im Einklang mit in der Vergangenheit durchgeführten Treat-to-Target-Studien mit Insulin glargin war (33-36).

Aufgrund dieses Studiendesigns war daher nicht mit einem Unterscheid für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen (89).

Für den Endpunkt Änderung des HbA_{1c}-Wertes ergaben sich keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen Behandlung und Alter bzw. zwischen Behandlung und Geschlecht.

Kardiovaskuläre Ereignisse: Bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) wurden in allen eingeschlossenen Studien als UE von speziellem Interesse betrachtet. Diese wurden im Rahmen der Sicherheitsdaten betrachtet.

Bei Betrachtung der kardiovaskulären Ereignisse zeigten sich bei anhand des OR [95%-KI] in den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Insulin degludec und der Behandlung mit Insulin glargin (NN1250-3579: 2,03 [0,45;9,13] / NN1250-3586: 2,59 [0,12;54,36] / NN1250-3672: 1,34 [0,30;6,05]). In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsoptionen (IDeg Flex vs. IGLar OD: 0,50 [0,04;5,50] / IDeg Flex vs. IDeg OD: 0,98 [0,06;15,80]).

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in allen vier Studien anhand des SF-36 erhoben.

Die Ergebnisse zur Lebensqualität bezüglich der Domäne psychisches Wohlbefinden aus dem Fragebogen SF-36 zeigten im Gesamtergebnis über alle vier Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen der Insulin degludec- und der Insulin glargin-Behandlung. Für den Subscore Vitalität zeigte sich in der Studie NN1250-3672 ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (MWD [95%-KI]: 1,5 [0,1;3,0]).

Bezüglich der Domäne körperliches Wohlbefinden aus dem Fragebogen SF-36 zeigte sich in der Studie NN1250-3579 ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (MWD [95%-KI]: 1,0 [0,1;2,0]), der sich auch im Subscore körperliche Funktionsfähigkeit (MWD [95%-KI]: 1,4 [0,3;2,4]) widerspiegelte. Einen weiteren statistisch signifikanten Vorteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin ergab sich im Subscore körperliche Schmerzen (MWD [95%-KI]: 1,6 [0,1;3,2]) der Studie NN1250-3672.

Verringerung von Nebenwirkungen

Die Nationale Versorgungsleitlinie nennt die Minimierung von Nebenwirkungen als ein Behandlungsziel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (8). Zu diesen gehören neben der Gewichtszunahme vor allem Hypoglykämien.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 kommt es unter antidiabetischer Therapie unterschiedlich häufig zu Hypoglykämien: In einer Studie mit Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus wurden 42,89 Hypoglykämien pro Patient/Jahr berichtet, 1,15 Ereignisse pro Patient/Jahr davon waren schwere Hypoglykämien. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 lag die Hypoglykämie-Rate im Durchschnitt bei 16,37 pro Patient/Jahr, 0,35 pro Patient/Jahr davon waren schwere Ereignisse (104).

Sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien stellen eine potentielle Gefahr für den Patienten dar (8). Laut der Veterans Affairs Diabetes Studie (VADT) erhöht das Auftreten von Hypoglykämien das Risiko für einen kardiovaskulären Tod um das Vierfache (105). Die Auswirkungen von hypoglykämischen Episoden können vor allem für ältere

Patienten schwerwiegend sein. Das Risiko eines Sturzes ist bei Hypoglykämien erhöht (106). Des Weiteren können hypoglykämische Episoden den Patienten selbst und Dritte (z. B. im Straßenverkehr) gefährden. Daher können Hypoglykämien und eine instabile Stoffwechsellage zur Fahruntauglichkeit führen. Dies schränkt die Mobilität der betroffenen Patienten ein und kann sogar den Arbeitsplatz gefährden, beispielsweise bei einem Bus- bzw. LKW-Fahrer, oder einem Außendienstmitarbeiter (107, 108).

Des Weiteren werden „Hypoglykämien (...) insbesondere bei älteren Menschen häufig nicht erkannt oder fehlinterpretiert“ (8). Laut einem Review werden bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bis zu 58% der hypoglykämischen Episoden von den behandelnden Ärzten fehlgedeutet und häufig nicht behandelt (109).

Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie ist „jede Hypoglykämie... potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld“ (8). Daher kommt dem Vermeiden von Hypoglykämien eine besondere Bedeutung bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu. Dies ist ebenfalls in den Richtlinien anderer internationaler Diabetes Organisationen (z. B. ADA, EASD, Canadian Diabetes Association [CDA]) reflektiert: Hypoglykämien stellen ein großes Hindernis zur Erreichung der glykämischen Ziele dar und die Vermeidung, Erkennung und die Behandlung von Hypoglykämien wird als wichtig hervorgehoben (2).

Es wird zwischen schweren und nicht schweren Hypoglykämien unterschieden. Unter schweren Hypoglykämien versteht man Unterzuckerungen, die so ausgeprägt sind, dass der Patient selbst nichts mehr dagegen unternehmen kann und auf Fremdhilfe angewiesen ist (8, 23). Im Unterschied dazu erkennt der Patient bei nicht schweren Hypoglykämien die Unterzuckerung anhand einer Blutzuckermessung und/oder der Symptome und kann diese selbst (durch die Einnahme von Kohlenhydraten) beheben (8, 110).

Der Blutzuckerschwelienwert für Hypoglykämien wird von verschiedenen Fachgesellschaften bzw. Behörden unterschiedlich definiert:

- ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) (EMA) (23) geändert von 2006 EMA guideline von: $< 54,1$ mg/dl (3,0 mmol/l)
- ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) (ADA) (37)
- < 72 mg/dl (4,0 mmol/l) (CDA) (111)

Die deutschen Fachgesellschaften machen in der Nationalen Versorgungsleitlinie keine Angaben bzgl. eines Schwellenwerts für Hypoglykämien (8). Die Betrachtung von Hypoglykämien soll gemeinsam mit der langfristigen Blutzuckersenkung erfolgen (24, 112).

Die von Novo Nordisk verwendete Definition der „bestätigten Hypoglykämien“ in den klinischen Studien basiert auf der medizinischen Evidenz zu Hypoglykämieschwellenwerten und der physiologischen und kognitiven Effekte von Hypoglykämien. Die im Insulin degludec Nutzendossier von Novo Nordisk Pharma GmbH verwendete Definition der

„bestätigten Hypoglykämien“ basiert auf den Diagnosekriterien dieser Zulassungsstudien und umfasst alle Ereignisse, bei denen entweder eine schwere Hypoglykämie (d. h. der Patient ist auf Fremdhilfe angewiesen) oder eine nicht schwere Hypoglykämie mit Blutzuckermessungen unter 3,1 mmol/l bei gleichzeitig vorhandenen oder fehlenden hypoglykämischen Symptomen dokumentiert wurde (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2).

Bei den nicht schweren asymptomatischen Hypoglykämien ergibt sich die Validität wie bei den symptomatischen aus der Tatsache, dass eine Einflussnahme auf das Ergebnis der Blutzuckermessung sich auf einen Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch den Patienten beschränken lässt. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass bei einer Erniedrigung des Schwellenwertes als Definition für eine Hypoglykämie von 3,9 mmol/l auf 3,1 mmol/l der Anteil der asymptomatischen Hypoglykämien von 61,7% auf 30,7% (49) sank. Die Novo Nordisk Definition verwendet diesen niedrigen Schwellenwert von 3,1 mmol/l. Betrachtet man diesen Aspekt noch im Zusammenhang mit dem klinischen Bild der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, dann wird sowohl die Validität als auch die Patientenrelevanz der nicht schweren asymptomatischen Hypoglykämien deutlich.

Definitionsgemäß spricht man dann von einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (Hypoglycemia Unawareness), wenn Patienten trotz anamnestisch bereits aufgetretener symptomatischer Hypoglykämien (d. h. in Kenntnis der Hypoglykämie-typischen Symptome) angeben, einen subnormal erniedrigten Blutzuckerspiegel lediglich „manchmal oder nie“ subjektiv zu bemerken. Des Weiteren wird die Hypoglykämiewahrnehmung und die physiologische Gegenregulation mit fortlaufender Dauer und Anzahl der Hypoglykämien defizient (50) und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien um das 3- bis 6-fache (51). Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen (49, 52-56).

Für diesen Personenkreis ist es besonders wichtig, Hypoglykämien konsequent zu vermeiden (55, 59), da sie einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien ausgesetzt sind (63). Sowohl das Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung als auch die Risikoerhöhung für schwere und schwerwiegende Hypoglykämien in dieser Population sind bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 häufiger, aber auch bei Diabetes mellitus Typ 2 von nicht zu vernachlässigender Bedeutung (63, 64). Es zeigte sich bei Diabetes mellitus Typ 1- und Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit einer reduzierten Wahrnehmung von Hypoglykämien eine deutliche Tendenz zu einer erhöhten Rate an schweren hypoglykämischen Episoden (63). Frühere und wiederholte Hypoglykämieerfahrungen können auch die Ursache für eine erworbene Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und eine Störung der hormonellen Gegenregulationsmechanismen darstellen. Bei dem als HAAF bekannten Phänomen handelt es sich einerseits um eine Adaptation des sympathoadrenalen Systems an wiederkehrenden hypoglykämischen Stress (65). Andererseits stellt der HAAF auch eine maladaptive Reaktion dar (47), da die Störung der Gegenregulierung und die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung das Risiko einer schweren Hypoglykämie mit ihrer Morbidität und potenziellen Mortalität erhöht (63).

Das Phänomen der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ist keineswegs selten; es betrifft 20-25% der Diabetes mellitus Typ 1 und rund 10% der Diabetes mellitus Typ 2 Diabetikerpopulation (56, 63, 113).

Es ist aus klinisch-diabetologischer Sicht daher eine gravierende Fehleinschätzung, asymptotische Hypoglykämien zu bagatellisieren, indem solche Ereignisse nicht als Hypoglykämie berücksichtigt werden; vielmehr zeichnet diese Befundkonstellation, die im klinischen Sprachgebrauch als „Unawareness“ bezeichnet wird, eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien eben wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen (49, 52-56).

Wiederholtes Auftreten von nicht schweren Hypoglykämien ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Entwickeln schwerer Hypoglykämien (114). Daher sollen auch nicht schwere Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 möglichst vermieden werden. Somit sieht die Novo Nordisk Pharma GmbH die Operationalisierung des Endpunktes Hypoglykämien als „bestätigte Hypoglykämien“ (schwere Hypoglykämien, nicht schwere Hypoglykämien mit und ohne Symptome, jeweils auf Basis der Novo Nordisk Definition) als valide und patientenrelevant an.

Die Ergebnisse zu schweren, nicht schweren symptomatischen und asymptotischen Hypoglykämien sind als hinreichend sicher und patientenrelevant einzustufen und eine Zusatznutzenableitung auf Basis der Operationalisierung „bestätigte Hypoglykämien“ durchzuführen.

Bestätigte Hypoglykämien: In der Meta-Analyse von Ratner et al. (68) zwischen Insulin degludec und Insulin glargin in der BOT des Diabetes mellitus Typ 2 wurde gezeigt, dass unter Insulin degludec signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,83 [0,70;0,98] bzw. 17% geringeres Risiko) auftraten. In der Erhaltungsphase wuchs dieser Vorteil von Insulin degludec auf ein um 28% statistisch signifikant reduziertes relatives Risiko gegenüber Insulin glargin an (RR [95%-KI]: 0,72 [0,58;0,88]). In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 war die Rate der bestätigten Hypoglykämien (Tag und Nacht) im Insulin degludec-Arm jeweils geringer als im Insulin glargin-Arm. In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 zeigte das RR [95%-KI] keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen IDeg Flex und IDeg OD sowie zwischen IDeg Flex und IGlargin OD.

Nächtliche bestätigte Hypoglykämien: Vor dem Hintergrund unerkannter Hypoglykämien sind gerade nächtliche hypoglykämische Ereignisse von Bedeutung, da sie während des Schlafs häufig nicht wahrgenommen werden können. So treten ca. 50% aller schwerwiegenden Hypoglykämien während der Nacht auf und können zu Krämpfen und Komata bis hin zum Tod, ausgelöst durch Herzrhythmusstörungen („dead-in-bed“-Syndrom), führen (41, 42, 114-118). Dem „dead-in-bed“-Syndrom werden ca. 6% aller Todesfälle von Patienten mit Diabetes unter 40 Jahren zugeschrieben (119). Zudem können unbemerkte nächtliche Hypoglykämien die Wahrnehmung für hypoglykämische Ereignisse im Allgemeinen beeinträchtigen (115). Weitere Studien belegen, dass asymptotische

Hypoglykämien ein sehr häufiges Phänomen darstellen. So zeichneten kontinuierlichen Blutglucosemessungen (CGMS)-Untersuchungen bei 63% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1- und 47% der Diabetes mellitus Typ 2 nicht erkannte Hypoglykämien auf, und 74% aller hypoglykämischen Episoden ereigneten sich während der Nacht; umgekehrt blieben alle während der Nacht aufgezeichneten Hypoglykämien von den Patienten unbemerkt (120). In einer anderen Studie blieben 83% der mittels CGMS entdeckten hypoglykämischen Episoden von den Patienten unbemerkt (121).

In der Meta-Analyse von Ratner et al. (68) zwischen Insulin degludec und Insulin glargin in Diabetes mellitus Typ 2 BOT wurde dokumentiert, dass unter Insulin degludec signifikant weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,64 [0,48;0,86] bzw. 36% geringeres Risiko) auftraten. In der Erhaltungsphase wuchs dieser Vorteil von Insulin degludec auf ein um 49% statistisch signifikant reduziertes Risiko (RR [95%-KI]: 0,51 [0,36;0,72]) gegenüber Insulin glargin an. Die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien war in der zweiarmligen Studien NN1250-3579, im Insulin degludec-Arm ebenfalls signifikant geringer als im Insulin glargin-Arm (RR [95%-KI]: 0,64 [0,42;0,98]). Die Studien NN1250-3668, -3586 und -3672 zeigten, der Studie NN1250-3579 ähnliche, geringere Raten an nächtlichen bestätigten Hypoglykämien; diese waren allerdings nicht signifikant.

Schwere Hypoglykämien: Schwere Hypoglykämien gehen meist mit einer Bewusstlosigkeit einher. Zum Teil kommt es zum Auftreten von Krampfanfällen. Die Symptome der schweren Unterzuckerung sind zentralnervös bedingt, denn das Gehirn wird nicht mehr ausreichend mit Glucose versorgt. In jedem Fall benötigt ein Patient mit Diabetes in diesem Stadium die Hilfe anderer Menschen, er kann sich selbst nicht mehr aus diesem Zustand heraushelfen (122). Aufgrund dieser Tatsache sind schwere Hypoglykämien wenig anfällig für subjektive Interpretation und somit als valide sowie als patientenrelevant anzusehen.

In der Meta-Analyse von Ratner et al. (68) zwischen Insulin degludec und Insulin glargin in Diabetes mellitus Typ 2 BOT wurde dokumentiert, dass unter Insulin degludec signifikant weniger schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,14 [0,03;0,70] bzw. 86% geringeres Risiko) auftraten. Schwere Hypoglykämien sind bei Patienten mit Typ 2 Diabetes selten (123), so dass ein Unterschied bei schweren Hypoglykämien bei dieser Beobachtungsdauer nicht zu erwarten war.

Gemeinsame Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien: Die Blutzuckersenkung unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin glargin war in allen Studien im Anwendungsgebiet vergleichbar. In der dreiarmligen Studie NN1250-3668 zeigte sich für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes anhand der MWD [95%-KI] kein statistisch signifikanter Unterschied bei IDeg Flex vs. IDeg OD (-0,13 [-0,29;0,03]) und IDeg Flex vs. IGLar OD (0,04 [-0,12;0,20]), wobei sich in den drei Behandlungsarmen IDeg Flex, IDeg OD und IGLar OD etwa gleich große Anteile an Patienten mit bestätigten, nächtlichen bestätigten und schweren Hypoglykämien ergaben. In den zweiarmligen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 zeigte sich für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes anhand der MWD [95%-KI] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungen (0,09 [-0,04;0,22]; 0,11

[-0,03;0,24] bzw. 0,04 [-0,11;0,19]). Bei demnach vergleichbarer Blutzuckersenkung traten unter Insulin degludec, gemessen anhand des RR [95%-KI], signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht), weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr), als auch weniger schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (0,83 [0,70;0,98]; 0,64 [0,48;0,86] bzw. 0,14 [0,03;0,70]) als unter Insulin glargin auf. In der gemeinsamen Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien ergab sich somit ein Vorteil durch die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin.

In der BEGIN[®] FLEX T2D Studie (NN1250-3668) (72) zeigte sich, dass die flexible Dosierung, selbst mit extremen zeitlichen Abständen, ohne Abstriche bei der glykämischen Kontrolle umgesetzt werden kann: Im Flex-Arm dieser Studie wurde Insulin degludec jeweils am Montag, Mittwoch und Freitag morgen sowie am Dienstag, Donnerstag, Samstag abend verabreicht, so dass sich Dosierungsintervalle von 8 bis 40 Stunden ergaben (Samstag zu Sonntag abend 24 Stunden Intervall). Dieses Dosierungsschema ging mit keinerlei Nachteilen bezüglich der glykämischen Kontrolle (HbA_{1c} und Nüchternblutzucker) einher und führte dazu sogar noch zu einer numerisch geringeren Rate von bestätigten nächtlichen Hypoglykämien.

Der Einsatz von Insulin degludec erlaubt damit ohne Abstriche in der metabolischen Kontrolle des Diabetes mellitus eine von Uhrzeit und Nahrungsaufnahme unabhängige Applikation des Basalinsulins und kann damit wesentlich zur prognostisch entscheidenden Therapieadhärenz beitragen und die Lebensqualität von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verbessern.

Gesamtrate UE: In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Gesamtrate UE. Die dreiarmige Studie NN1250-3668 zeigte weder im Vergleich von IDeg Flex vs. IDeg OD noch im Vergleich von IDeg Flex vs. IGLar OD einen statistisch signifikanten Unterschied.

SUE: In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Gesamtrate SUE. Die dreiarmige Studie NN1250-3668 zeigte weder im Vergleich von IDeg Flex vs. IDeg OD noch im Vergleich von IDeg Flex vs. IGLar OD einen statistisch signifikanten Unterschied.

Therapieabbruch aufgrund UE: In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Zahl der Therapieabbrüche aufgrund UE. Die dreiarmige Studie NN1250-3668 zeigte weder im Vergleich von IDeg Flex vs. IDeg OD noch im Vergleich von IDeg Flex vs. IGLar OD einen statistisch signifikanten Unterschied.

Fazit

Die in den vier eingeschlossenen Studien betrachteten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft ist für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte hoch. Gemäß den Methoden des IQWiG ergibt sich somit bei den signifikanten Ergebnissen für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeres Risiko.

Bezüglich der Gesamtmortalität zeigen die Ergebnisse der vier eingeschlossenen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin. Für den Endpunkt **Gesamtmortalität** ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **kardiovaskuläre Ereignisse** (MACE) zeigten sich für Insulin degludec- und Insulin glargin vergleichbare, niedrige Ereignisraten (keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen). Für diesen Endpunkt ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** (gemessen mittels SF-36) zeigte sich in einer Studie ein statistisch signifikanter Vorteil in der Kategorie „Vitalität“. Darüber hinaus zeigte eine Studie einen statistisch signifikanten Vorteil in der Gesamtkategorie „körperliches Wohlbefinden“, der sich in den Kategorien „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „körperliche Schmerzen“ widerspiegelte. Für diesen Endpunkt ist daher ein **geringer Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Unter Insulin degludec traten signifikant weniger **bestätigte Hypoglykämien** (Tag und Nacht) pro 100 Patientenjahre sowie signifikant weniger **nächtliche bestätigte Hypoglykämien** (von 00:01 bis 05:59 Uhr) pro 100 Patientenjahre auf als unter Insulin glargin. Darüber hinaus gab es unter Insulin degludec signifikant weniger **schwere Hypoglykämien** pro 100 Patientenjahre. Für diesen Endpunkt ist daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Beleg). Da die HbA_{1c}-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert unter Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar war und sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, ergibt sich aus der **gemeinsamen Interpretation von Hypoglykämien und Änderung des HbA_{1c}-Wertes** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es bezüglich der **Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund UE** keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Insulin degludec oder Insulin glargin. Für diese Endpunkte ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Die Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit sind in Tabelle 4-69 zur Übersicht aufgeführt.

Tabelle 4-69: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verlängerung des Überlebens		
Gesamtmortalität	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung des Gesundheitszustandes		
HbA _{1c}	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Kardiovaskuläre Ereignisse	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität		
SF-36	Geringer Zusatznutzen	Hinweis
Verringerung von Nebenwirkungen		
Hypoglykämien		
Bestätigte [°]	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Nächtliche bestätigte ^{°°}	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Schwere	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Gemeinsame Betrachtung HbA _{1c} -Wert und Hypoglykämien	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE	Kein Zusatznutzen	Hinweis
SUE	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Therapieabbruch aufgrund UE	Kein Zusatznutzen	Hinweis
[°] Tag und Nacht; ^{°°} von 00:01 bis 05:59 Uhr HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; SF-36: Short Form Health Survey-36; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse		

Insgesamt ergibt sich aus der Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin jeweils in Kombination mit OAD ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec durch eine bedeutsame Reduktion von schweren, bestätigten (Tag und Nacht) sowie bestätigten nächtlichen Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) bei vergleichbarer, guter HbA_{1c}-Senkung, eine relevante Verbesserung der Lebensqualität und eine vergleichbare Rate an Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um offene, multizentrische, multinationale RCT. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (66,2%) war weiß, 71,1% der Patienten waren Europäer oder Nordamerikaner. Daher wird angenommen, dass die demografischen und klinischen Charakteristika der deutschen Studienteilnehmer mit denen der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien vergleichbar waren.

Rund die Hälfte aller Patienten mit Diabetes mellitus sind in Deutschland in ein DMP eingeschlossen. Ein Vergleich der Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von DMP-Teilnehmern und Nichtteilnehmern mit Diabetes mellitus Typ 2 lässt vermuten, dass die DMP-Teilnehmer kurz-, mittel- und langfristig in Deutschland deutlich wirtschaftlicher versorgt werden als Nichtteilnehmer (98). Die DMP-Population wird daher als repräsentativ für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland angesehen.

Relevante Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der vier eingeschlossenen Studien wurden mit den Charakteristika von Teilnehmern des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK verglichen. Für den Vergleich wurden die aktuellsten Daten des DMP herangezogen, die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügbar waren. Diese beziehen sich auf die DMP-Teilnehmer, die zum Halbjahr 2012-1 beigetreten waren (99).

Im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern wurde ein Unterschied in der Geschlechterverteilung und ein höherer HbA_{1c}-Wert bei Patienten in den eingeschlossenen Studien beobachtet.

Die Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zwischen den betrachteten Populationen werden für die Bewertung des Behandlungserfolgs von Insulin degludec als nicht relevant angesehen. Der im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern höhere HbA_{1c}-Wert der Teilnehmer der eingeschlossenen Studien ist auf das prädefinierte Einschlusskriterium der unzureichenden Blutzuckerkontrolle der Studien zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1. Bei DMP-Teilnehmern ist durch die kontinuierliche Betreuung von einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle auszugehen.

Tabelle 4-70: Vergleich der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien (FAS) und des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK

Patienten- charakteristikum	IDeg OD	IDeg Flex	IGlar OD	DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK ^a
N				
- NN1250-3579	773		257	152.593 ^b
- NN1250-3586	289		146	
- NN1250-3668	228	229	230	
- NN1250-3672	228		229	
Alter (Jahre) Mittelwert (SD)				
- NN1250-3579	59,3 (9,7)		58,7 (9,9)	64,25
- NN1250-3586	58,8 (9,8)		58,1 (10,1)	
- NN1250-3668	56,5 (9,6)	56,2 (10,3)	56,7 (8,8)	
- NN1250-3672	57,8 (9,0)		57,3 (9,4)	
Geschlecht w/m (%)				
- NN1250-3579	39,1/60,9		35,0 /65,0	51,0/49,0
- NN1250-3586	45,3/54,7		48,6/51,4	
- NN1250-3668	45,6/54,4	41,0/59,0	51,7/48,3	
- NN1250-3672	47,8/52,2		45,9/54,1	
HbA _{1c} (%) Mittelwert (SD)				
- NN1250-3579	8,2 (0,8)		8,2 (0,8)	7,22
- NN1250-3586	8,4 (0,8)		8,5 (0,8)	
- NN1250-3668	8,4 (0,9)	8,5 (1,0)	8,4 (0,9)	
- NN1250-3672	8,3 (1,0)		8,2 (0,9)	
BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)				
- NN1250-3579	30,9 (4,8)		31,6 (4,4)	31,15
- NN1250-3586	24,6 (3,4)		25,8 (3,7)	
- NN1250-3668	29,4 (4,9)	10,8 (6,9)	30,0 (4,7)	
- NN1250-3672	32,2 (5,4)		32,7 (5,3)	
<p>a: Anzahl der Patienten, für die im Evaluationsbericht Angaben zum Geschlecht/Alter vorlagen.</p> <p>b: Aus den getrennt für männliche und weibliche Teilnehmer des DMP berichteten Daten wurde aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit ein Mittelwert gebildet.</p> <p>BMI: Body Mass Index, DMP: Disease Management Programm, SD: Standardabweichung, IDeg: Insulin degludec, IGlar: Insulin glargin, Flex: flexible Dosierung, OD: Once Daily; w: weibliche; m: männlich</p>				

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der vier eingeschlossenen Studien können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Die Vorteile von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit OAD sind somit ebenfalls für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu erwarten. Diese beinhalten eine bedeutsame Reduktion von schweren, bestätigten (Tag und Nacht) sowie bestätigten nächtlichen Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) bei vergleichbarer, guter HbA_{1c}-Senkung, eine relevante Verbesserung der Lebensqualität und eine vergleichbare Rate an Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin.

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 4-71: 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 Insulintherapie in Kombination mit oralen Antidiabetika in Frage kommt	Beträchtlicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage 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.

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.

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.

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 NN1250-3579 (BEGIN™: Once Long)

- Studienbericht (33)
- Publikation 1 Jahr (75)
- Publikation 2 Jahre (74)
- Studienregistereinträge (76, 77, 80)

RCT NN1250-3586 (BEGIN™: ONCE ASIA)

- Studienbericht (36) (33)
- Publikation (73)

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

- Studienregistereinträge (81, 82)

RCT NN1250-3668 (BEGIN® FLEX T2D)

- Studienbericht (34)
- Publikation (72)
- Studienregistereinträge (83-85)

RCT NN1250-3672 (BEGIN® LOW VOLUME)

- Studienbericht (33, 35)
- Publikation (71)
- Studienregistereinträge (86-88)

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. 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/2013/2013 20.01.2014. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf.

9. IMS Health. IMS[®] Disease Analyzer - Analysen für Value Dossier Basalinsulin. Datenstand 10/2013. 2013.

10. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba[®] (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 2013.

11. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba[®] (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2013.

12. 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").

13. Novo Nordisk. Fachinformation Levemir[®] (Insulin detemir) - 100 E/ml Injektionslösung in einer Patrone, 100 E/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: Dezember 2011)2011 14.02.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Levemir").

14. 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").

15. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage - 500 mg/850 mg/1000 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2010)2010 14.02.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Glucophage").

16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl[®] (Glimepirid) - 1/2/3/4/6 mg Tabletten (Stand: Oktober 2013)2013 13.03.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Glimepirid").

17. MSD. Fachinformation Januvia[®] (Sitagliptin) - 25/50/100 mg Filmtabletten (Stand: Juli 2013)2013 13.12.2013. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Januvia").

18. 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.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 2009 17.01.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloge_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.

20. 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_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf.

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 2008 15.10.2013. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013 29.01.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - zuletzt geändert am 18. April 2013 - veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 25.11.2013 B2 - in Kraft getreten am 26. November 2013 10.03.2014. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
27. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*. 1994;43(8):960-7. Epub 1994/08/01.
28. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*. 2007;298(10):1189-95. Epub 2007/09/13.
29. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British medical journal*. 2000;321(7258):405-12. Epub 2000/08/11.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
31. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):977-86. Epub 1993/09/30.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht Version 1.0 Stand: 15.12.2005 13.12.2013. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.

33. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3579, A 52-week Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre, Multinational Treat-to-target Trial Comparing the Efficacy and Safety of NN1250 and Insulin Glargine, Both Injected Daily in Combination With Oral Anti-diabetic Drugs (OADs), in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Currently Treated With OADs and Qualifying for More Intensified Treatment (BEGIN™: Once Long). 2011.
34. 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.
35. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3672, BEGIN™: LOW VOLUME A Trial Comparing Efficacy and Safety of NN1250 and Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes. 2011.
36. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3586, BEGIN™: ONCE ASIA. A Pan Asian Trial Comparing Efficacy and Safety of NN1250 and Insulin Glargine as add on to OAD(s) in Subjects with Type 2 Diabetes. 2011.
37. ADA Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care. 2005;28(5):1245-9. Epub 2005/04/28.
38. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. Diabetic Medicine. 1993;10(3):238-45. Epub 1993/04/01.
39. Kalra S, Mukherjee JJ, Venkataraman S, Bantwal G, Shaikh S, Saboo B, et al. Hypoglycemia: The neglected complication. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2013;17(5):819-34. Epub 2013/10/02.
40. Snell-Bergeon JK, Wadwa RP. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. Diabetes Technology and Therapeutics. 2012;14 Suppl 1:S51-8. Epub 2012/06/08.
41. Bendtson I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Danish Medical Bulletin. 1995;42(3):269-84. Epub 1995/06/01.
42. Vervoort G, Goldschmidt HM, van Doorn LG. Nocturnal blood glucose profiles in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple (> or = 4) daily insulin injection regimens. Diabetic Medicine. 1996;13(9):794-9. Epub 1996/09/01.
43. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. Diabetes Care. 2003;26(3):662-7.
44. Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. The Journal of pediatrics. 1997;131(1 Pt 1):27-33. Epub 1997/07/01.
45. Sovik O, Thordarson H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. Diabetes Care. 1999;22 Suppl 2:B40-2. Epub 1999/03/31.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 Abschlussbericht. Version 1.0. Stand: 18.02.2010/2010 13.12.2013. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.

47. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(5):1845-59. Epub 2013/04/17.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V 2012 15.10.2013. Available from: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.
49. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2009;52(1):38-41. Epub 2008/09/23.
50. Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Primary Care Diabetes*. 2009;3(3):131-9. Epub 2009/09/29.
51. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2008;25(4):501-4. Epub 2008/04/05.
52. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(7):937-48. Epub 2002/07/24.
53. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(3):709-28. Epub 2008/12/18.
54. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia*. 2009;52(1):31-4. Epub 2008/11/20.
55. Fritsche A, Stefan N, Haring H, Gerich J, Stumvoll M. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2001;134(9 Pt 1):729-36. Epub 2001/05/01.
56. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2003;19(3):232-40. Epub 2003/06/06.
57. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia*. 2009;52(1):35-7. Epub 2008/11/20.
58. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1902-12. Epub 2003/05/27.
59. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft zur ICD-Kodierung bei Hypoglykämie, Diabetesentgleisungen, multikausalen Bedingungen von Diabetesmanifestationen/-komplikationen 2012 22.1.2014. Available from: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahmen/browse/1.html>
60. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008;25(3):245-54. Epub 2008/01/25.
61. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2948-61. Epub 2005/11/25.
62. Vea H, Jorde R, Sager G, Vaaler S, Sundsfjord J. Reproducibility of glycaemic thresholds for activation of counterregulatory hormones and hypoglycaemic symptoms in healthy subjects. *Diabetologia*. 1992;35(10):958-61. Epub 1992/10/01.

63. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Real-world patient-reported rates of non-severe hypoglycaemic events in Germany. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2014;122:1-6.
64. Heller SR. Hypoglycaemia: Its pathophysiology in insulin treated diabetes and hypoglycaemia unawareness. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2011;11(Suppl. 1):6-9.
65. Zammitt NN, Warren RE, Deary IJ, Frier BM. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes*. 2008;57(3):732-6. Epub 2007/11/28.
66. Jacobson AM, de Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care*. 1994;17(4):267-74. Epub 1994/04/01.
67. Nerenz DR, Repasky DP, Whitehouse FW, Kahkonen DM. Ongoing assessment of health status in patients with diabetes mellitus. *Medical Care*. 1992;30(5 Suppl):MS112-24. Epub 1992/05/01.
68. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(2):175-84. Epub 2012/11/08.
69. Rubin DB. Inference and missing data. *Biometrika*. 1976;63(3):581-92.
70. Novo Nordisk. Common Technical Document Summaries: Insulin degludec (IDeg) 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. 2011.
71. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2536-42. Epub 2013/05/30.
72. 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.
73. Onishi Y, IY, Yoo S. J., Clauson P., Tamer S., Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013;4(6):605-12.
74. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Skjoth TV, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabetic Medicine*. 2013;30(11):1298-304. Epub 2013/08/21.
75. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464-71. Epub 2012/10/09.
76. Clinicaltrials.gov. NCT00982644 - Titel: Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes 2014 12.03.2014. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982644>.

77. EU-CTR. 2008-005776-27 - Titel: 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 0000 12.03.2014. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005776-27.
78. EU-CTR. 2009-015754-38 - Titel: 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 0000 12.03.2014. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015754-38.
79. ICTRP. EUCTR2009-015754-38-FR - Titel: 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 LONG2012 12.03.2014. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015754-38-FR>.
80. ICTRP. EUCTR2008-005776-27-CZ - Titel: 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 2012 12.03.2014. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005776-27-CZ>.
81. Clinicaltrials.gov. NCT01059799 - Titel: Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes (BEGIN™) 2013 12.03.2014. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01059799>.
82. ICTRP. NCT01059799 - Titel: Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes BEGIN™ 2014 12.03.2014. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT01059799>.
83. 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>.
84. 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.
85. 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 11.12.2013. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005771-10-GB>.
86. Clinicaltrials.gov. NCT01068665 - Titel: Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes 2013 12.03.2014. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068665>.
87. EU-CTR. 2009-010662-28 - Titel: A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes 0000 12.03.2014. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010662-28.

88. ICTRP. EUCTR2009-010662-28-IE - Titel: A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes 2012 12.03.2014. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010662-28-IE>.
89. Food and Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry - Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention - Draft guidance2008 06.03.2014. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>.
90. Zahn JD. Analysis: desirable attributes of insulin injection pens that drive patient preference and compliance. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2011;5(5):1210-1. Epub 2011/10/27.
91. Pfützner A. FlexPen for the delivery of insulin: accuracy, injection force and patient preference. *Expert review of medical devices*. 2009;6(2):115-23. Epub 2009/03/21.
92. Pfützner A, Reimer T, Hohberg C, Frokjaer LP, Jorgensen C. Prefilled insulin device with reduced injection force: patient perception and accuracy. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24(9):2545-9. Epub 2008/08/05.
93. Reimer T, Hohberg C, Pfützner AH, Jorgensen C, Jensen KH, Pfützner A. Intuitiveness, instruction time, and patient acceptance of a prefilled insulin delivery device and a reusable insulin delivery device in a randomized, open-label, crossover handling study in patients with type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(12):2252-62. Epub 2009/01/27.
94. IMS Health DPM. Development of the German Insulin Market - Monthly Report Feb 2014. 2014.
95. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(3):193-205. Epub 2013/05/15.
96. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3643, An Extension Trial to NN1250-3579 Comparing Safety and Efficacy of NN1250 Plus OAD(s) with Insulin Glargine Plus OAD(s) in Type 2 Diabetes (BEGIN™: Once Long). 2013.
97. 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).
98. Graf C, Elkeles T, Kirschner W. Gibt es einen Selektionsbias im DMP Diabetes? *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 2009;85(2):74-81.
99. AOK-Bundesverband GbR. Evaluationsberichte für das DMP Diabetes mellitus Typ 2, Bundesweite Gender-Auswertungen 2013 11.10.2013. Available from: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dm2_sept13/dm2_dmp_bericht_gender_b14.pdf.
100. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Haring HU, group Gs. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(2):115-23. Epub 2010/01/23.
101. 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).
102. 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.
103. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf).

104. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetic Medicine*. 2005;22(6):749-55. Epub 2005/05/25.
105. Duckworth WC. Cardiovascular Outcomes by Glycemic Control Treatment Arm. ADA 68th Scientific Sessions (2008). 2008 [20.02.2014]; Available from: http://professional.diabetes.org/presentations_details.aspx?session=3167.
106. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(4):712-7. Epub 2010/03/11.
107. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2014/2014 17.03.2014. Available from: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Ge_sundheitsbericht_2014_kl.pdf.
108. Ebert O. Kaum Verbote – aber arbeitsmedizinische Vorschriften. *Diabetes-Journal*. 2009;58(5):38-43.
109. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2003;111(7):405-14. Epub 2003/11/14.
110. Yale J-F, Begg I, Gerstein H, Houlden R, Jones H, Maheux P, et al. Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines for the prevention and management of hypoglycemia in diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*. 2002;26:22-35.
111. Clayton D, Woo V, Yale J-F. Clinical Practice Guidelines Hypoglycemia. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37:S69-S71.
112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-049. 2013.
113. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):697-703. Epub 1994/07/01.
114. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-76. Epub 2008/11/27.
115. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocrine Practice*. 2003;9(6):530-43.
116. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Internal Medicine*. 1999;246(3):299-307.
117. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1992;9(6):536-41.
118. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, et al. Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease during Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2014;37(1):217-25.
119. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:134-45. Epub 2009/09/17.
120. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2

diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1153-7. Epub 2003/03/29.

121. Weber KK, Lohmann T, Busch K, Donati-Hirsch I, Riel R. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with Type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2007;115(8):491-4. Epub 2007/09/14.

122. Kern W. Hypoglykämie. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme Verlag: HÄRING, H. U., GALLWITZ, B., MÜLLER-WIELAND, D., USADEL, K.-H. & MEHNERT, H. (Hrsg.) 2011.

123. U. K. Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-7. Epub 2007/04/07.

124. 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	(Glinide* or meglitinid* or nateglinide* or repaglinide*).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. Februar 2014	
Zeitsegment	1947 to 2014 February 14	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (124)	
#	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	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17. Februar 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(R) without Revisions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17. Februar 2014	
Zeitsegment	1946 to February Week 1 2014	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (124)	
#	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 NateGlinide OR RepaGlinide) [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. Februar 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. Februar 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. Februar 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. Februar 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

#	Registereintrag	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. 2012 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336023	Kein Vergleich zur ZVT
(5)	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
(6)	NCT01392573	A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392573	Kein Vergleich zur ZVT
(7)	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	Keine Ergebnisse verfügbar

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(8)	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
(9)	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
(10)	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. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713530	Kein Vergleich zur ZVT
(11)	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)
(12)	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
(13)	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
(14)	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
(15)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(16)	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)
(17)	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
(18)	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)
(19)	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
(20)	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
(21)	NCT01952145	A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952145	Andere Intervention
(22)	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
(23)	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
(24)	NCT01079234	Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01079234	Andere Population

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(25)	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
(26)	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
(27)	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
(28)	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
(29)	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
(30)	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
(31)	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
(32)	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	Kein Vergleich zur ZVT
(33)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(34)	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
(35)	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
(36)	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
(37)	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
(38)	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
(39)	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
(40)	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
(41)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(42)	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
(43)	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
(44)	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
(45)	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
(46)	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
(47)	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
(48)	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
(49)	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
(50)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(51)	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
(52)	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
(53)	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
(54)	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. 2012 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388361	Keine RCT, kein Vergleich zur ZVT
(55)	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
(56)	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
(57)	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. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814137	Andere Intervention
(58)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(59)	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
(60)	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
(61)	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
(62)	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
(63)	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
(64)	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
(65)	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
(66)	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
(67)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(68)	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
(69)	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
(70)	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
(71)	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
(72)	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
(73)	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
(74)	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
(75)	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
(76)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(77)	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
(78)	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
(79)	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
(80)	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
(81)	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
(82)	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	Keine Ergebnisse verfügbar
(83)	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
(84)	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			
(85)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(86)	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
(87)	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 ± OAD 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
(88)	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
(89)	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
(90)	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
(91)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(92)	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
(93)	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
(94)	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	Kein Vergleich zur ZVT
(95)	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
(96)	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
(97)	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 Intervention

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(98)	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: 2102.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022337-29	Kein Vergleich zur ZVT
(99)	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	Kein Vergleich zur ZVT
(100)	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
(101)	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
(102)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(103)	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
(104)	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
(105)	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
(106)	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
(107)	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
(108)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(109)	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
(110)	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
(111)	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
(112)	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
(113)	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
(114)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(115)	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
(116)	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
(117)	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
(118)	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
(119)	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
(120)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(121)	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
(122)	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
(123)	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
(124)	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
(125)	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	Keine Ergebnisse verfügbar
(126)	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 Population
PharmNet.Bund			

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(127)	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
(128)	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
(129)	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
(130)	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
(131)	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	Kein Vergleich zur ZVT
(132)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(133)	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 (OAD) 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	Kein Vergleich zur ZVT
ICTRP			
(134)	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
(135)	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
(136)	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
(137)	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
(138)	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
(139)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(140)	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
(141)	JPRN-UMIN000011827	Insulin Deguldec versus Glargine Once in Tochigi. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011827	Keine Ergebnisse verfügbar
(142)	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
(143)	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
(144)	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
(145)	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
(146)	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 (alle Arme IDeg)
(147)	JPRN-UMIN000010893	Investigation of the usefulness of insulin degludec in patients with type 1 diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010893	Andere Population

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(148)	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	Kein Vergleich zur ZVT
(149)	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
(150)	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
(151)	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
(152)	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
(153)	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
(154)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(155)	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
(156)	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
(157)	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	Keine Ergebnisse verfügbar
(158)	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
(159)	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
(160)	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
(161)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(162)	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
(163)	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
(164)	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
(165)	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
(166)	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
(167)	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
(168)	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
(169)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(170)	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
(171)	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
(172)	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
(173)	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
(174)	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
(175)	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
(176)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(177)	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
(178)	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
(179)	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
(180)	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	Kein Vergleich zur ZVT
(181)	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	kein Vergleich zur ZVT
(182)	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
(183)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(184)	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
(185)	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 (OAD) 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	Kein Vergleich zur ZVT
(186)	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 (OAD) - 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
(187)	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	Kein Vergleich zur ZVT (alle Arme IDeg)
(188)	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 (Gesunde)
(189)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(190)	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
(191)	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
(192)	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
(193)	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
(194)	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
(195)	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
(196)	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 (Gesunde)
(197)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(198)	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
(199)	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 ± OAD 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
(200)	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
(201)	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
(202)	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
(203)	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
(204)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(205)	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	Kein Vergleich zur ZVT
(206)	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
(207)	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
(208)	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
(209)	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
(210)	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
(211)	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
(212)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(213)	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
(214)	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
(215)	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
(216)	NCT00983021	Safety and Tolerability of NN9068 in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 28.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00983021	Dauer zu kurz
(217)	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
(218)	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
(219)	NCT00964418	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Young and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00964418	Andere Population
(220)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(221)	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
(222)	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
(223)	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
(224)	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
(225)	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
(226)	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 OAD. ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum: 27.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005768-15-SE	Andere Intervention

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(227)	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
(228)	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
(229)	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
(230)	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
(231)	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
(232)	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

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(233)	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
(234)	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
(235)	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, keine Ergebnisse verfügbar
(236)	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
(237)	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
(238)	NCT01059812	A Pan Asian Trial Comparing Efficacy and Safety of NN5401 and Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01059812	Andere Intervention
(239)	NCT01272193	Comparison of NN5401 With Insulin Glargine in Insulin Naive Subjets With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01272193	Andere Intervention

#	Registereintrag	Quelle	Ausschlussgrund
(240)	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
(241)	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	keine Ergebnisse verfügbar
(242)	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 4-72 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 4-72 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3579

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit von IDeg+OAD bezüglich der glykämischen Kontrolle und der Änderung des HbA _{1c} ab Studienbeginn bis Woche 52.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III-Studie, 52-wöchig, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, multinational, offen, Treat-to-Target-Studie (Zuteilungsverhältnis 3:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Insulinnaive, männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre mit klinisch diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 seit mindestens 6 Monaten - HbA_{1c} zwischen einschließlich 7,0-10,0% - BMI $\leq 40,0$ kg/m² - Patienten mit folgenden Behandlungen in einer mindestens 3 Monate unveränderten Dosierung wurden eingeschlossen: Metformin (1.500 mg oder maximal verträgliche Dosis, mindestens 1.000 mg) als Monotherapie oder in Kombination mit insulinfreisetzungsfördernden Medikamenten (SU oder Gliniden, mindestens die Hälfte der maximalen Dosis gemäß lokaler Fachinformation), DPP-IV-Inhibitoren (mindestens 100 mg bzw. gemäß lokaler Fachinformation) oder α-Glucosidase-Inhibitoren (Acarbose, mindestens die Hälfte der maximalen Dosis oder maximal verträgliche Dosis). <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorherige Behandlung mit TZDs, Exenatid oder Liraglutid in den 3 Monaten vor der 1. Visite - Absehbare Änderung der Begleitmedikation, die den Glucosestoffwechsel erheblich beeinflussen würde (Beta-blocker, Corticosteroide, MAO-Hemmer) - Kontraindikationen gegen Metformin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Beschränkungen für dessen Einsatz aufgrund der lokalen Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kardiovaskuläre Erkrankungen innerhalb der letzten 6 Monate (Schlaganfall, Herzinsuffizienz der Kategorie III oder IV nach NYHA, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronarer arterieller Bypass oder Angioplastie) - Nicht kontrollierter behandelter oder unbehandelter Bluthochdruck (≥ 180 mmHg systolisch/100 mmHg diastolisch) - Eingeschränkte Leberfunktion (ALAT $\geq 2,5$x Obergrenze des Normbereichs (upper limit of normal, ULN)) - Eingeschränkte Nierenfunktion (Serum-Kreatinin ≥ 125 $\mu\text{mol/l}$ für Männer und ≥ 110 $\mu\text{mol/l}$ für Frauen oder übereinstimmend mit der lokalen Fachinformation für Metformin) - Schwere Hypoglykämien (mehr als 1 Ereignis während der letzten 12 Monate) oder eine hypoglykämiebedingte Wahrnehmungsstörung, beurteilt durch den Prüfarzt, oder Krankenhausaufenthalt aufgrund diabetischer Ketoazidose während der letzten 6 Monate - Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die behandelt werden müssen - Schwangere oder stillende Frauen; Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden oder nicht ausreichende Kontrazeptiva verwenden - Krebs oder Krebs-Vorerkrankungen (außer Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom) - Alle klinisch signifikanten Erkrankungen (außer als Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2), die nach der Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten - Mentale Unfähigkeit, psychische Erkrankungen, Unwillen oder Sprachbarrieren, die ein angemessenes Verstehen ausschließen (auch Personen, die nicht fähig sind, zu lesen und zu schreiben) - Bereits frühere Teilnahme an dieser Studie (Randomisierung) - Allergien oder Verdacht auf Allergien gegen die Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Einnahme von sich in der Forschung befindenden Medikamenten innerhalb eines Monats vor der 1. Visite - Blutspende oder Teilnahme an anderen Studien innerhalb des Monats vor der 1. Visite - Missbrauch von Alkohol, Betäubungsmitteln oder illegalen Drogen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>52-wöchige, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Studie an 166 Zentren in 12 Ländern:</p> <p>6 Zentren in Österreich 5 Zentren in Belgien 17 Zentren in Kanada 5 Zentren in der Tschechischen Republik 6 Zentren in Dänemark 6 Zentren in Finnland 7 Zentren in Frankreich 16 Zentren in Deutschland 8 Zentren in Norwegen 5 Zentren in Serbien 9 Zentren in Spanien 76 Zentren in den USA</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die Patienten beendeten ihre laufende Behandlung (außer Metformin und DPP-IV-Inhibitoren) und wurden in Gruppen eingeteilt:</p> <p>OD IDeg oder OD IGLar (IDeg wurde mit dem Abendessen verabreicht, IGLar je nach lokaler Fachinformation täglich zur gleichen Zeit) zusätzlich zur Metformin- und/oder DPP-IV-Inhibitoren-Behandlung, die der Patient vor der Randomisierung eingenommen hatte.</p> <p>Alle Insulin-Injektionen wurden subkutan verabreicht.</p> <p>Nach Behandlungsende wurde die Insulinbehandlung der Patienten auf NPH-Insulin (Neutrales Protamin Hagedorn), 2x täglich, gewechselt zu Beginn der Follow up-Phase.</p> <p>Allen Patienten wurde nach Ende der Studie angeboten, an einer Verlängerungsstudie teilzunehmen.</p> <p>Die Insulindosis startete mit 10 E IDeg bzw. IGLar.</p> <p>Die Insulindosis (IDeg oder IGLar) wurde angepasst an die Durchschnittswerte der Nüchternplasmaglucoese (vor dem Frühstück, gemessen an drei aneinander folgenden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tagen) entsprechend folgendem Algorithmus: <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 Dosis >45 E wird eine Reduktion von 10% empfohlen) - <3,9 mmol/l (<70 mg/dl) ohne offensichtliche Erklärung => -2 E (bei einer Dosis >45 E wird eine Reduktion von 5% empfohlen)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Ziel:</u> Beurteilung der Wirksamkeit von IDeg+OAD auf die glykämische Kontrolle bezüglich der Änderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert bis Woche 52, indem die Behandlung mit IDeg+OAD und die mit IGlax+OAD mit einem Nichtunterlegenheits-Grenze von 0,4% und bei Bestätigung der Nichtunterlegenheit mit einem Überlegenheitslimit von 0% verglichen werden. <u>Sekundäres Ziel:</u> Überlegenheit von IDeg+OAD gegenüber IGlax+OAD nach 52-wöchiger Behandlung bezüglich der Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglykämien - NPG (gemessen in einem zentralen Labor) - Variabilität der PPG (selbst gemessen) innerhalb des einzelnen Patienten - Häufigkeit der Responder für HbA_{1c} ohne hypoglykämische Vorfälle - Vergleich der Effektivität und Sicherheit nach 52-wöchiger Behandlung bezüglich der Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> - 9-punktiges SMPG-Profil - SMPG für Dosisanpassungen - Häufigkeit der Responder für HbA_{1c} - Insulindosis - Körpergewicht - Unerwünschte Ereignisse - Hypoglykämische Episoden - Klinische und labormedizinische Beurteilungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Kardiovaskuläre Risikofaktoren - Insulin-Antikörper - Patient Reported Outcome (PRO) - kontinuierliche Blutzuckermessung [Continuous Glucose Monitoring, CGM]
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde anhand des primären Studienziels bestimmt, das die Wirksamkeit von IDeg + OAD bezüglich der glykämischen Kontrolle zeigen sollte. Dabei wurde die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen dieser Therapie mit dem Wert der Therapie IGLar + OAD verglichen, wobei eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% (absolute Prozentpunkte) zugrunde lag. Die Fallzahl wurde unter Annahme eines einseitigen t-Tests (Signifikanzniveau 2,5%) und gleicher mittlerer Veränderung (des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen) in beiden Behandlungsarmen bestimmt. Der primäre Endpunkt sollte mit einer statistischen Power von 95% erreicht werden. Für die Standardabweichung des HbA_{1c} wurde ein (konservativer) Wert von 1,3 gesetzt, der auf früheren Phase-III-Studien mit insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 basiert. Die Fallzahlplanung wurde mit SAS (=Statistical Analysis Software), Version 9.1.3, durchgeführt. Es ergab sich eine minimale Stichprobengröße von n=736. Aufgrund der (ebenfalls aus früheren Studien) getroffenen Annahme, dass 25% der Patienten vom PP-Analysis Set ausgeschlossen werden, und aufgrund der 3:1 Randomisierung ergab sich schließlich eine Mindestanzahl von 984 zu randomisierenden Patienten.</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 (3:1).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nicht stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	s. o.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht berichtet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	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>Primärer Endpunkt</u> Die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den festen Faktoren Behandlung, Antidiabetes-Therapie beim Screening, Geschlecht und Region, sowie den Kovariaten Alter und Ausgangs-HbA_{1c}, analysiert. Die Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen wurde direkt aus dem Modell geschätzt. Nichtunterlegenheit wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI unterhalb oder genau auf der Grenze von 0,4 Prozentpunkten lag. Äquivalent dazu steht die Aussage, dass der p-Wert des einseitigen t-Tests (mit der Nullhypothese H₀: D>0,4 Prozentpunkte vs. Alternativhypothese H_A: D≤0,4 Prozentpunkte; D steht für die HbA_{1c}-Differenz zwischen IDeg und IGLar) kleiner oder gleich 0,025 war. Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI (basierend auf dem FAS; unterstützend auf dem PP-Analysis Set) unterhalb von 0 Prozentpunkten lag.</p> <p><u>(Konfirmatorische) sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl bestätigter Hypoglykämien, die einer Behandlung benötigen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des relativen Risikos unterhalb von 1 lag. - Veränderung des NPG-Wertes nach 52 Wochen: Überlegenheit von IDeg

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des Mittelwertdifferenz unterhalb von 0 lag.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variabilität des SMPG-Wertes innerhalb eines Patienten nach 52 Wochen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI für das Verhältnis der Variationskoeffizienten (IDeg/IGlar) unterhalb von 1 lag. - HbA_{1c} Zielerreichung <7,0% am Ende der Studie ohne schwere oder minderschwere Hypoglykämie während der letzten 12 Wochen der Behandlung: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des OR oberhalb von 1 lag.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine weiteren Analysen
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p>s. <i>Flowchart</i></p> <p>1597 Patienten wurden gescreent 1030 Patienten wurden randomisiert</p> <p>773 Patienten IDeg 607 Patienten Studie abgeschlossen</p> <p>257 Patienten IGLar 197 Patienten Studie abgeschlossen</p> <p><u>PP Analysis Set:</u> 886 Patienten gesamt 665 Patienten IDeg 221 Patienten IGLar</p> <p><u>Safety Analysis Set:</u> 1023 Patienten gesamt 766 Patienten IDeg 257 Patienten IGLar</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>s. <i>Flowchart</i></p> <p>226 Patienten gesamt</p> <p>IDeg</p> <p>166 Abbrüche</p> <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschtes Ereignis (n=20) Fehlende Wirksamkeit (n=7)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokollverletzung (n=46) Ausschlusskriterien (n=9) Weitere Gründe (n=84) IGLar 60 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n=5) Fehlende Wirksamkeit (n=2) Protokollverletzung (n=18) Ausschlusskriterien (n=5) Weitere Gründe (n=30)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde vom 01. September 2009 bis 17. Januar 2011 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		
ALAT: Alanine Aminotransferase; ANOVA: Analysis of Variance; BMI: Body Mass Index; CGM: Continuous Glucose Monitoring; DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; FAS: Full Analysis Set; NPG: Nüchternplasmaglukose; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; IV/WRS: Interactive Voice/Web Response System; LOCF: Last Observation Carried Forward; MAO: Monoamine Oxidase; NPH: Neutral Protamine Hagedorn; NYHA: New York Heart Association; OAD: orale Antidiabetika; OD: Once Daily; PP: Per Protocol; PPG: Pre-plasma Glucose; PRO: Patient Reported Outcome; SMPG: Self-Measured Plasma Glucose; SU: Sulfonylharnstoff; TZD: Thiazolidindione; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, E: Einheit		

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

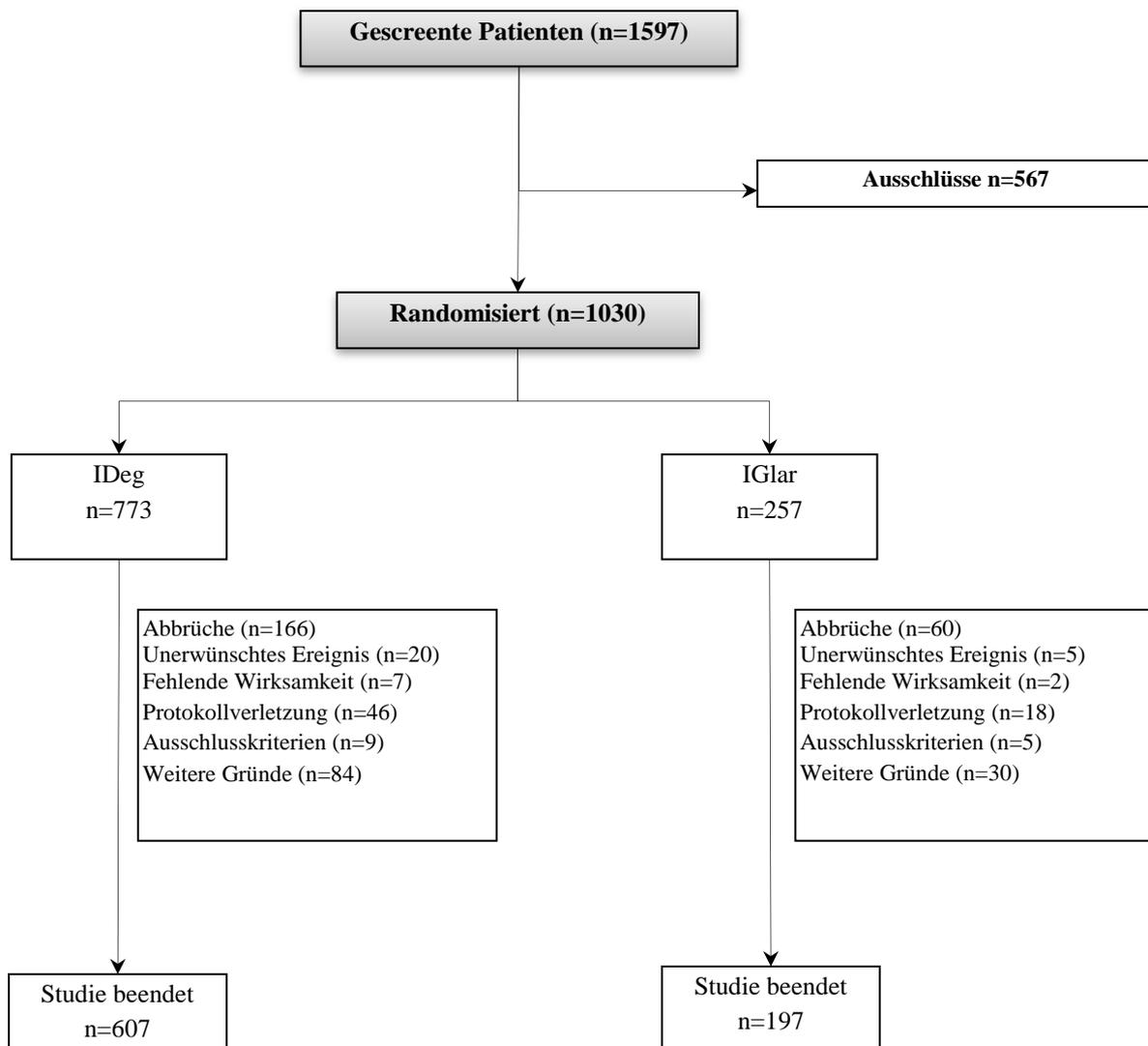


Abbildung 8: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3579

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3586

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit von IDeg+OAD bezüglich der glykämischen Kontrolle und der Änderung des HbA _{1c} ab Studienbeginn bis Woche 26.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III-Studie, 26-wöchig, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, multinational, offen, Treat-to-Target-Studie (Zuteilungsverhältnis 2:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Insulinnaive (erlaubt waren vorherige, kurzzeitige Insulinbehandlungen bis zu 14 Tagen; Behandlungen während Krankenhausaufenthalten oder Schwangerschaftsdiabetes konnten auch länger sein) männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre (≥ 20 Jahre für Japan) mit klinisch diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 seit mindestens 6 Monaten. - Patienten mit Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Insulin freisetzenden Medikamenten (SU oder Glinide, mindestens die Hälfte der maximalen Dosis gemäß lokaler Fachinformation) und Metformin (maximal verträgliche Dosis) mit oder ohne DPP-IV-Inhibitoren (Dosierung gemäß lokaler Fachinformation) oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren (mindestens die Hälfte der maximalen Dosis oder maximal verträgliche Dosis). Die Dosierung musste mindestens 3 Monate unverändert gewesen sein. - HbA_{1c} zwischen einschließlich 7,0-10,0% - BMI $\leq 35,0$ kg/m² <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung mit Thiazolidindionen, Exenatid oder Liraglutid in den 3 Monaten vor der 1. Visite - Absehbare Änderung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Begleitmedikation, die den Glucosestoffwechsel erheblich beeinflussen würde (Betablocker, Corticosteroide, MAO-Hemmer)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular Disease, CVD) innerhalb der letzten 6 Monate (Schlaganfall, Herzinsuffizienz der Kategorie III oder IV nach NYHA, myokardialer Infarkt, instabile Angina pectoris, arterieller koronarer Bypass oder Angioplastie) - Nicht kontrollierter behandelter oder unbehandelter Bluthochdruck (≥ 180 mmHg systolisch/100 mmHg diastolisch) - Eingeschränkte Leberfunktion (ALAT $\geq 2,5$x Obergrenze des Normbereichs (upper limit of normal, ULN)) - Eingeschränkte Nierenfunktion (Serum-Kreatinin ≥ 125 $\mu\text{mol/l}$ für Männer und ≥ 110 $\mu\text{mol/l}$ für Frauen) - Schwere Hypoglykämien (mehr als 1 Ereignis während der letzten 12 Monate) oder eine hypoglykämiebedingte Wahrnehmungsstörung, beurteilt durch den Prüfarzt, oder Krankenhausaufenthalt aufgrund diabetischer Ketoazidose während der letzten 6 Monate - Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die behandelt werden müssen - Schwangere oder stillende Frauen; Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden oder nicht ausreichende Kontrazeptiva verwenden - Krebs oder Krebs-Vorerkrankungen (außer Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom) - 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 oder Mitarbeit ausschließen (auch Personen, die nicht fähig sind, zu lesen und zu schreiben) - Bereits frühere Teilnahme an dieser Studie (Randomisierung) - Bekannte oder vermutete Allergien gegen die Studienmedikation oder verwandte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Substanzen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einnahme von sich in der Forschung befindenden Medikamenten innerhalb eines Monats vor der 1. Visite - Blutspende oder Teilnahme an anderen Studien innerhalb des Monats vor der 1. Visite - Missbrauch von Alkohol, Betäubungsmitteln oder illegalen Drogen - Absehbare signifikante Änderung der Lebensgewohnheiten während der Studie, z. B. Schichtarbeit einschließlich permanenter Nacht- oder Spätschicht, sowie stark variierende Essgewohnheiten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>26-wöchige, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Studie an 52 Zentren in 6 Ländern:</p> <p>1 Zentrum in Hong Kong 12 Zentren in Japan 8 Zentren in Malaysia 19 Zentren in Südkorea 6 Zentren in Thailand 6 Zentren in Taiwan</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Mit Ausnahme von DPP-IV-Inhibitoren behielten die Patienten ihre laufende OAD-Behandlung bei. Die Patienten wurden der Behandlung mit IDeg bzw. IGLar zugeteilt.</p> <p>IDeg wurde einmal täglich abends s. c. verabreicht. IGLar wurde entsprechend der Fachinformation einmal täglich s. c. verabreicht.</p> <p>Die Insulindosis (IDeg oder IGLar) begann mit 10 E/Tag und 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 offensichtliche Erklärung => -4 E (bei einer vorherigen Dosis >45 E wird eine Reduktion um 10% empfohlen) - <3,9 mmol/l (<70 mg/dl) ohne offensichtliche Erklärung => -2 E (bei einer vorherigen Dosis >45 E wird eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Reduktion um 5% empfohlen).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Visite 28 wurden die Patienten bis zur Follow-up-Visite auf NPH-Insulin umgestellt, danach auf ein handelsübliches Produkt entsprechend der Empfehlung des Prüfarztes.
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+OAD auf die glykämische Kontrolle bezüglich der Änderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert bis Woche 26, indem die Behandlung mit IDeg+OAD und die mit IGlär+OAD mit einer Nichtunterlegenheits-Grenze von 0,4% und bei Bestätigung der Nichtunterlegenheit mit einem Überlegenheitslimit von 0% verglichen werden.</p> <p><u>Sekundäres Ziel:</u> Bestätigung der Überlegenheit von IDeg+OAD gegenüber IGlär+OAD nach 26-wöchiger Behandlung bezüglich der Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglykämien (schwere und nicht schwere) - Nächtliche Hypoglykämien (schwere und nicht schwere) - NPG (gemessen in einem zentralen Labor) - Variabilität der PG vor dem Frühstück (selbst gemessen) innerhalb des einzelnen Patienten - Häufigkeit der Responder für HbA_{1c} (<7,0%) ohne Hypoglykämien <p>Vergleich der Effektivität und Sicherheit nach 52-wöchiger Behandlung bezüglich der Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9-Punkt SMPG-Profil - SMPG für Dosisanpassungen - Häufigkeit der Responder für HbA_{1c} - Insulindosis - Körpergewicht - Unerwünschte Ereignisse - Hypoglykämien - Klinische und labormedizinische Beurteilungen - Insulin-Antikörper - Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchung der Pharmakokinetik von IDeg in verschiedenen asiatischen Ländern unter Verwendung von Populations-Pharmakokinetik: - IDeg-Konzentration
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde anhand des primären Studienziels bestimmt, das die Wirksamkeit von IDeg + OAD bezüglich der glykämischen Kontrolle zeigen sollte. Dabei wurde die mittlere Veränderung des HbA _{1c} -Wertes nach 26 Wochen dieser Therapie mit dem Wert der Therapie IGlax+OAD verglichen, wobei eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% (absolute Prozentpunkte) zugrunde lag. Die Fallzahl wurde unter Annahme eines einseitigen t-Tests (Signifikanzniveau 2,5%) und gleicher mittlerer Veränderung (des HbA _{1c} -Wertes nach 26 Wochen) in beiden Behandlungsarmen, bestimmt. Der primäre Endpunkt sollte mit einer statistischen Power von 90% erreicht werden. Für die Standardabweichung des HbA _{1c} wurde ein (konservativer) Wert von 1,1 gesetzt, der auf früheren Phase-III-Studien mit insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 basiert. Die Fallzahlplanung wurde mit SAS (=Statistical Analysis Software), Version 9.1.3, durchgeführt. Es ergab sich eine minimale Stichprobengröße von n=360. Aufgrund der (ebenfalls aus früheren Studien) getroffenen Annahme, dass 15% der Patienten vom PP-Analysis Set ausgeschlossen werden, und aufgrund der 2:1 Randomisierung ergab sich schließlich eine Mindestanzahl von 426 zu randomisierenden Patienten.
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 (2:1).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach zwei Regionen: Japan und Asien ohne Japan.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax /	S. o.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht berichtet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	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>Primärer Endpunkt</u> Die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den festen Faktoren Behandlungsarm, Antidiabetes-Therapie beim Screening, Geschlecht und Region sowie den Kovariaten Alter und Ausgangs-HbA_{1c} analysiert. Die Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen wurde direkt aus dem Modell geschätzt. Nichtunterlegenheit wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI unterhalb oder genau auf der Grenze von 0,4 Prozentpunkten lag. Äquivalent dazu steht die Aussage, dass der p-Wert des einseitigen t-Tests (mit der Nullhypothese H₀: D>0,4 Prozentpunkte vs. Alternativhypothese H_A: D≤0,4 Prozentpunkte; D steht für die HbA_{1c}-Differenz zwischen IDeg und IGLar) kleiner oder gleich 0,025 war. Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI (basierend auf dem FAS; unterstützend auf dem PP-Analysis Set) unterhalb von 0 Prozentpunkten lag.</p> <p><u>(Konfirmatorische) sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl bestätigter Hypoglykämien, die einer Behandlung benötigen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des relativen Risikos unterhalb von 1 lag. - Veränderung des NPG-Wertes nach 26 Wochen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die obere Grenze des 95%-KI der Mittelwertdifferenz unterhalb von 0 lag.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variabilität des SMPG-Wertes innerhalb eines Patienten nach 26 Wochen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI für das Verhältnis der Variationskoeffizienten (IDeg/IGlar) unterhalb von 1 lag. - HbA_{1c} Zielerreichung <7,0% am Ende der Studie ohne schwere oder minderschwere Hypoglykämie während der letzten 12 Wochen der Behandlung: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des OR oberhalb von 1 lag.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine weiteren Analysen
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p>s. <i>Flowchart</i></p> <p>597 Patienten wurden gescreent 435 Patienten wurden randomisiert</p> <p>289 Patienten IDeg 258 Patienten Studie abgeschlossen</p> <p>146 Patienten IGLar 136 Patienten Studie abgeschlossen</p> <p><u>PP Analysis Set:</u> 405 Patienten gesamt 263 Patienten IDeg 142 Patienten IGLar</p> <p><u>Safety Analysis Set:</u> 430 Patienten gesamt 284 Patienten IDeg 146 Patienten IGLar</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>s. <i>Flowchart</i></p> <p>41 Patienten gesamt</p> <p>IDeg</p> <p>31 Abbrüche</p> <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschtes Ereignis (n=2) Fehlende Wirksamkeit (n=1) Protokollverletzung (n=3) Ausschlusskriterien (n=13)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Weitere Gründe (n=12) IGlar 10 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n=3) Fehlende Wirksamkeit (n=0) Protokollverletzung (n=2) Ausschlusskriterien (n=2) Weitere Gründe (n=3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde vom 01. Februar 2010 bis zum 16. Dezember 2010 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010.		
ALAT: Alanine Aminotransferase; ANOVA: Analysis of Variance; BMI: Body Mass Index; CGM: Continuous Glucose Monitoring; DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; FAS: Full Analysis Set ; NPG: Nüchternplasmaglukose; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; IV/WRS: Interactive Voice/Web Response System; LOCF: Last Observation Carried Forward; MAO: Monoamine Oxidase; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; NYHA: New York Heart Association; OAD: orale Antidiabetika; OD: Once Daily; PP: Per Protocol; PPG: Pre-plasma Glucose; PRO: Patient Reported Outcome; SMPG: Self-Measured Plasma Glucose; SU: Sulfonylharnstoff; TZD: Thiazolidindione; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, E: Einheit		

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

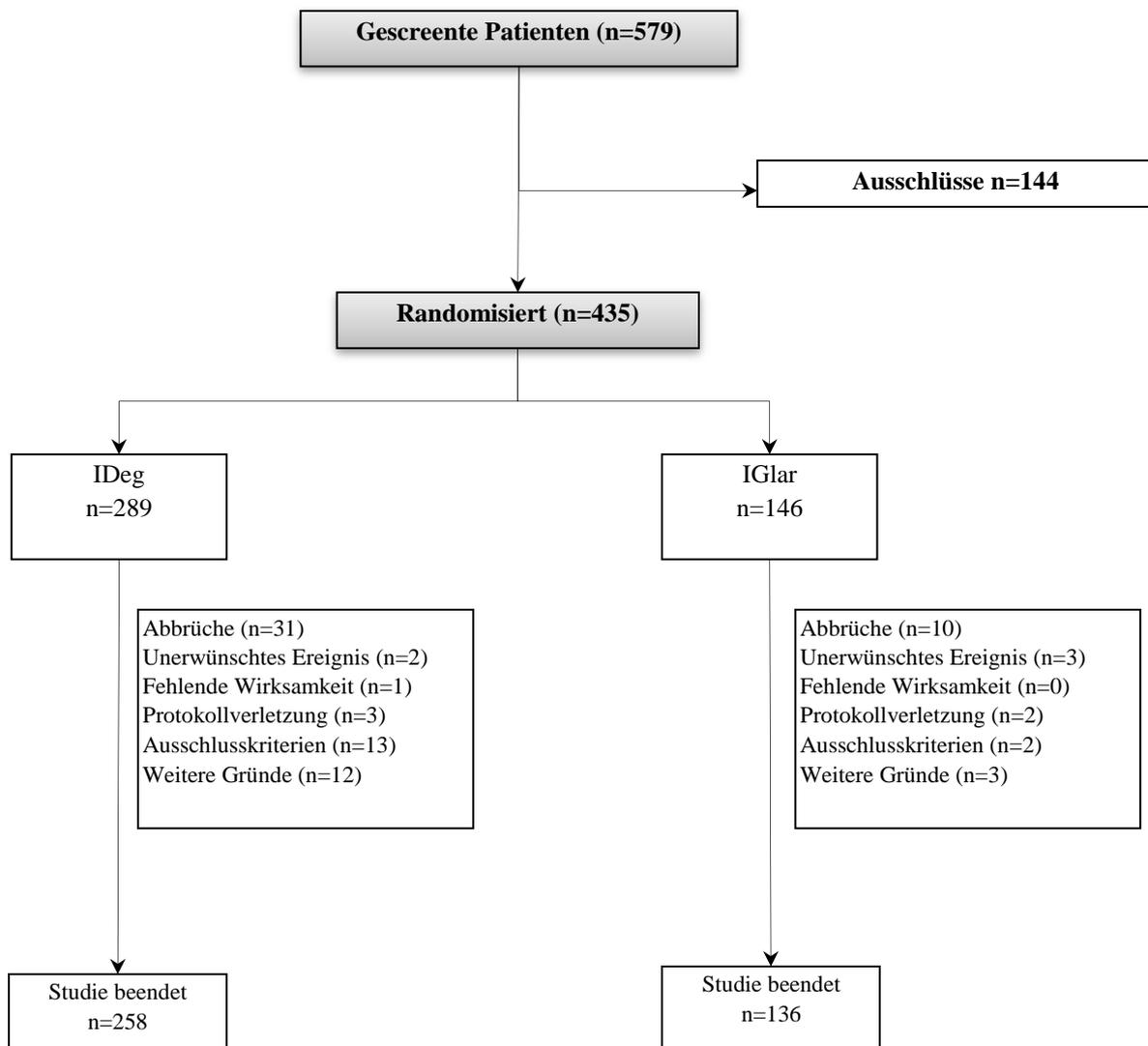


Abbildung 9: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3586

Tabelle 4-74 (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-Studie, 26-wöchig, randomisiert, kontrolliert, offen, multizentrisch, multinational, 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 beidem zugelassene OAD sind: <ul style="list-style-type: none"> o Metformin o Insulinfreisetzende Medikamente (Sulfonylharnstoffe (SU) oder Glinide) o 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 o Pioglitazon mit einer unveränderten Dosis innerhalb der letzten drei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Monate, mindestens die Hälfte der tägliche Maximaldosis nach Länderzulassung oder der tolerierten Maximaldosis</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c}: OAD-Patienten mit 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 Hypoglykämiewahrnehmung, die vom Prüfarzt festgestellt wurde oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 Studienergebnisse beeinträchtigen könnten - Mentale Unfähigkeit, psychische Erkrankungen, Unwillen oder Sprachbarrieren, die ein angemessenes Verstehen ausschließen (auch Personen, die nicht fähig sind, zu lesen und zu schreiben) - 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 Studie, die an 69 Zentren in 14 Ländern durchgeführt wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 Zentren in Ungarn 1 Zentrum in Mazedonien 3 Zentren in Serbien 7 Zentren in Finnland 6 Zentren in Norwegen 6 Zentren im UK 4 Zentren in Argentinien 2 Zentren in Mexiko 3 Zentren in Südafrika

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Flex±OAD: IDeg, 1x täglich, 4x abends und 3x morgens pro Woche (in einem Intervalle von etwa 8-40 h zwischen den Dosen)</p> <p>IDeg OD±OAD: IDeg, 1x täglich, zum Abendessen</p> <p>IGlar OD±OAD: IGlar, 1x täglich, nach Fachinformation</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>Insulinnaive 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 offensichtliche Erklärung => -4 E (bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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></p> <p>Bestätigung der Wirksamkeit von IDeg Flex±OAD für die glykämische Kontrolle bezüglich der Änderung des HbA_{1c} nach 26-wöchiger Behandlung, indem die Behandlung mit IDeg OD+OAD und IGLar OD+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></p> <p>Die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Behandlungswochen wurde herangezogen um die Wirksamkeit der IDeg Flex±OAD und IDeg OD±OAD vergleichen zu können.</p> <p>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 Responder für HbA_{1c} - Häufigkeit der Zielwerterreichung für HbA_{1c} ohne Hypoglykämien - Nüchternplasmaglucose (NPG) gemessen in einem Zentrallabor - Hypoglykämien - 9-Punkt SMPG Profil - Zunahme der prandialen Plasmaglucose (Plasmaglucose, PG) - SMPG zur Anpassung der Dosierung - Glucoseprofil (als kontinuierliche Blutzuckermessung [Continuous Glucose Monitoring, CGM] in einer Subgruppe - Insulindosis - Körpergewicht - Unerwünschte Ereignisse - Klinische und Laborbewertungen - Insulin-Antikörper

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- 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 Flex±OAD und IGlar OD±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> 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 Studienbehandlung erhielten (wie behandelt).</p> <p><u>Methodik:</u> Für den primären Endpunkt (Veränderung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vom Ausgangswert des HbA1c-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 HbA1c-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. Für den Vergleich IDeg Flex±OAD und IGlax OD±OAD wird eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% und ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall angewendet oder der p-Wert eines einseitigen Tests von H0: D >0,4% vs. H1: D ≤0,4% kleiner gleich 2,5% ist. D ist die Mittelwertdifferenz nach der Behandlung zwischen IDeg Flex±OAD und IGlax OD±OAD. Die Überlegenheit von IDeg Flex 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	<p>s. Flow-chart</p> <p>946 Patienten wurden gescreent 687 Patienten wurden randomisiert</p> <p><u>IDeg Flex:</u> 229 Patienten randomisiert 203 Patienten beendeten die Studie 229 Patienten FAS 211 Patienten PP</p> <p><u>IDeg OD:</u> 228 Patienten randomisiert 204 Patienten beendeten die Studie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		228 Patienten FAS 207 Patienten PP <u>IGlar OD:</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. Flowchart 77 Patienten gesamt IDeg Flex: 26 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n=2) Fehlende Wirksamkeit (n=2) Protokollverletzung (n=3) Ausschlusskriterien (n=5) Weitere Gründe (n=14) IDeg OD: 24 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n=1) Fehlende Wirksamkeit (n=2) Protokollverletzung (n=3) Ausschlusskriterien (n=4) Weitere Gründe (n=14) IGLar OD: 27 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n=2) Fehlende Wirksamkeit (n=1) Protokollverletzung (n=3) Ausschlusskriterien (n=4) Weitere Gründe (n=17)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde vom 30. 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: Dipeptidylpeptidase-IV; E: Einheit; FAS: Full analysis set; Flex: flexible Dosierung; 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; MAO: Monoamine Oxidase; NPH: Neutral Protamin 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		

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

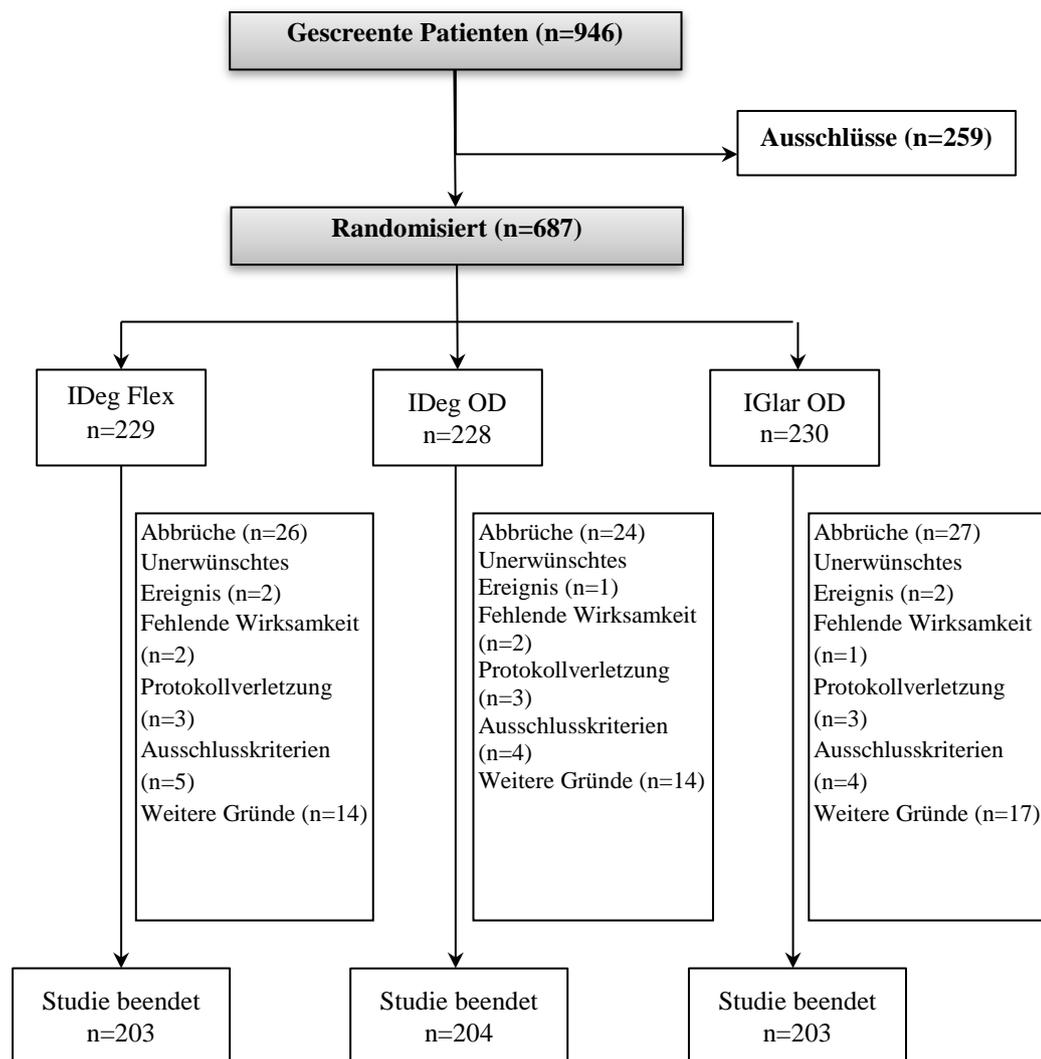


Abbildung 10: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3668

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3672

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von IDeg 200 E/ml+Meformin+DPP-IV-Inhibitor im Vergleich mit IGlar+Metformin+DPP-IV-Inhibitor bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III-Studie, 26-wöchig, randomisiert, kontrolliert, offen, multizentrisch, multinational, parallele Treat-to-Target-Studie (Zuteilungsverhältnis 1:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre mit klinisch diagnostiziertem Diabetes Typ 2 seit ≥ 6 Monaten - Insulinnaive Patienten (erlaubt waren vorherige, kurzzeitige Insulinbehandlungen bis zu 14 Tagen; Behandlungen während Krankenhausaufenthalten oder Schwangerschaftsdiabetes konnten auch länger sein) - Laufende Behandlung mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit insulinfreisetzenden Medikamenten (SU oder Glinide), DPP-IV-Inhibitoren oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren (Acarbose) mit einer unveränderten Dosis innerhalb der letzten drei Monate und vor der 1. Visite mit folgenden Mindestdosierungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Metformin: 1.500 mg täglich oder die maximal verträgliche Dosis (mindestens 1.000 mg täglich) ○ Insulinfreisetzende Medikamenten und DPP-IV-Inhibitor: Mindestens die Hälfte der täglichen Maximaldosis gemäß lokaler Fachinformation ○ Alpha-Glucosidase-Inhibitor: Mindestens die Hälfte der Maximaldosis oder maximal verträglichen Dosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} von einschließlich 7,0-10,0% - BMI von $\leq 45,0 \text{ kg/m}^2$ - Einhaltung des Protokolls einschließlich der SMPG Profile - Schriftliche Einverständniserklärung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anwendung von Thiazolidindionen, Exenatid oder Liraglutid innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite - Absehbare Änderung der Begleitmedikation, die den Glucosestoffwechsel erheblich beeinflussen würde (Betablocker, Corticosteroide, MAO-Hemmer) - 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 - Nicht kontrollierter behandelter oder unbehandelter Bluthochdruck ($\geq 180 \text{ mmHg}$ systolisch/100 mmHg diastolisch) - Eingeschränkte Leberfunktion (ALAT) $\geq 2,5 \times$ Obergrenze des Normbereichs (upper limit of normal, ULN) - Eingeschränkte Nierenfunktion mit einem Serum-Kreatininwert von $\geq 125 \text{ } \mu\text{mol/l}$ für Männer und $\geq 110 \text{ } \mu\text{mol/l}$ für Frauen oder übereinstimmend mit der lokale Fachinformation für Metformin (für Frankreich und Irland: glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/Min.) - Wiederkehrende schwere Hypoglykämien (>1 Ereignis während der letzten 12 Monate) oder eine hypoglykämiebedingte Wahrnehmungsstörung, beurteilt durch den Prüfarzt, oder Krankenhausaufenthalt aufgrund diabetischer Ketoazidose während der letzten 6 Monate - Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die eine Behandlung erfordert - Schwangere oder stillende Frauen; Frauen, die versuchen schwanger zu werden oder nicht ausreichende Kontrazeptiva verwenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Krebs oder Krebs-Vorerkrankungen (außer Basalzellen- oder squamöser Hautkrebs) - Alle klinisch signifikanten Erkrankungen (außer Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2), die nach der Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten - Mentale Unfähigkeit, psychische Erkrankungen, Unwillen oder Sprachbarrieren, die ein angemessenes Verstehen ausschließen (auch Personen, die nicht fähig sind, zu lesen und zu schreiben) - Bereits frühere Teilnahme an dieser Studie (Teilnahme war als Randomisierung definiert) - Bekannte oder vermutete Allergien gegen die Studienmedikation oder verwandte Substanzen - Einnahme eines sich in der Forschung befindenden anderen Medikaments innerhalb des Monats vor der 1. Visite - Blutspende oder Teilnahme an anderen Studien innerhalb des Monats vor der 1. Visite - Missbrauch von Alkohol, Betäubungsmitteln oder illegalen Drogen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>26-wöchige, randomisierte, offene, multizentrische, multinationale Treat-to-Target-Studie, die an 106 Zentren in 8 Ländern durchgeführt wurde:</p> <p>11 Zentren in Kanada 6 Zentren in Frankreich 3 Zentren in Irland 7 Zentren in Russland 4 Zentren in Südafrika 2 Zentren in der Ukraine 18 Zentren im UK 55 Zentren in den USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten beendeten zur 2. Visite ihre laufende Behandlung (außer Metformin und DPP-IV-Inhibitoren; in Ländern, in denen DPP-IV-Inhibitoren nicht in Kombination mit Insulin zugelassen sind, wurden auch diese abgesetzt). Ab der 2. Visite wurde entweder IDeg 200 E/ml 1x täglich+Met±DPP-IV-Inhibitor oder IGLar 1x täglich +Met±DPP-IV-Inhibitor verabreicht (IDeg wurde mit dem Abendessen verabreicht, IGLar nach Fachinformation täglich zur gleichen Zeit).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Insulindosis startete mit 10 E IDeg bzw. IGLar.</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 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>Nach Behandlungsende folgte eine Woche Follow up-Phase mit NPH+Met+DPP-IV-Inhibitoren</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <p>Bestätigung der Wirksamkeit von IDeg 200 E/ml 1x täglich+Met+ DPP-IV-Inhibitor für die glykämische Kontrolle bezüglich der Änderung des HbA_{1c} nach 26-wöchiger Behandlung, indem die Behandlung mit IGLar täglich +Met+ DPP-IV-Inhibitor mit einem Nichtunterlegenheits-Grenze von 0,4% und bei Bestätigung der Nichtunterlegenheit mit einem Überlegenheits-Grenze von 0% verglichen werden.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <p>Bestätigung der Überlegenheit von IDeg 200 E/ml täglich+Met+ DPP-IV-Inhibitor in 26 Wochen bezüglich folgender Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglykämische Episoden - NPG (gemessen in einem zentralen Labor) - Variabilität der SMPG innerhalb des einzelnen Patienten, gemessen vor dem Frühstück - Häufigkeit der Responder für HbA_{1c} (<7,0%) ohne hypoglykämische Episoden <p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit bezüglich:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 9-Punkt SMPG-Profil - 1-Punkt SMPG Profil für die Dosiseinstellungen - Häufigkeit der Zielwerterreichung für HbA_{1c} - Unerwünschte Ereignisse - Hypoglykämische Episoden - Klinische und Laborbewertungen - Insulin-Antikörper - Insulindosis - Körpergewicht - 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>Die Fallzahl wurde anhand des primären Studienziels bestimmt, das die Wirksamkeit von IDeg + OAD bezüglich der glykämischen Kontrolle zeigen sollte. Dabei wurde die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen dieser Therapie mit dem Wert der Therapie IGLar + OAD verglichen, wobei eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% (absolute Prozentpunkte) zugrunde lag. Die Fallzahl wurde unter Annahme eines einseitigen t-Tests (Signifikanzniveau 2,5%) und gleicher mittlerer Veränderung (des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen) in beiden Behandlungsarmen, bestimmt. Der primäre Endpunkt sollte mit einer statistischen Power von 85% erreicht werden. Für die Standardabweichung des HbA_{1c} wurde ein (konservativer) Wert von 1,3 gesetzt, der auf früheren Phase-III-Studien mit insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 basiert. Die Fallzahlplanung wurde mit SAS (Statistical Analysis Software), Version 9.1.3, durchgeführt. Es ergab sich eine minimale Stichprobengröße von n=382. Aufgrund der (ebenfalls aus früheren Studien) getroffenen Annahme, dass 15% der Patienten vom PP-Analysis Set ausgeschlossen werden, und aufgrund der 1:1 Randomisierung ergab sich schließlich eine Mindestanzahl von 450 zu randomisierenden Patienten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mit Hilfe von IV/WRS vorgenommen (1:1).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nicht stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	s.o.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht berichtet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	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	<u>Primärer Endpunkt</u> Die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den festen Faktoren Behandlung, Antidiabetes-Therapie beim Screening, Geschlecht und Region sowie den Kovariaten Alter und Baseline-HbA1c analysiert. Die Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen wurde direkt aus dem Modell geschätzt. Nichtunterlegenheit wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI unterhalb oder genau auf der Grenze von 0,4 Prozentpunkten lag. Äquivalent dazu steht die Aussage, dass der p-Wert des einseitigen t-Tests (mit der Nullhypothese $H_0: D > 0,4$ Prozentpunkte vs. Alternativhypothese $H_A: D \leq 0,4$ Prozentpunkte; D steht für die HbA1c-Differenz zwischen IDeg und IGLar) kleiner oder gleich 0,025 war. Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI (basierend auf dem FAS; unterstützend auf dem PP-Analysis Set) unterhalb von 0 Prozentpunkten lag.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>(Konfirmatorische) sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl bestätigter Hypoglykämien, die einer Behandlung benötigen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des relativen Risikos unterhalb von 1 lag. - Veränderung des NPG-Wertes nach 26 Wochen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI der Mittelwertdifferenz unterhalb von 0 lag. - Variabilität des SMPG-Wertes innerhalb eines Patienten nach 26 Wochen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI für das Verhältnis der Variationskoeffizienten (IDeg/IGlar) unterhalb von 1 lag. - HbA_{1c} Zielerreichung <7,0% am Ende der Studie ohne schwere oder minderschwere Hypoglykämie während der letzten 12 Wochen der Behandlung: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des OR oberhalb von 1 lag.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine weiteren Analysen
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. <i>Flowchart</i> 697 Patienten wurden gescreent 460 Patienten wurden randomisiert 230 Patienten randomisiert für IDeg 200 Patienten Studie abgeschlossen 230 Patienten randomisiert für IGLar 201 Patienten Studie abgeschlossen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. <i>Flowchart</i> 59 Patienten insgesamt IDeg: 30 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n=5) Fehlende Wirksamkeit (n=0) Protokollverletzung (n=5) Ausschlusskriterien (n=3) Weitere Gründe (n=17) IGlar: 29 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n=4) Fehlende Wirksamkeit (n=2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokollverletzung (n=2) Ausschlusskriterien (n=9) Weitere Gründe (n=12)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde vom 1. März bis 26. November 2010 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		
ALAT: Alanine Aminotransferase; ANOVA: Analysis of Variance; BMI: Body Mass Index; CVD: Cardiovascular Disease; DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; FAS: Full Analysis Set; FDA: Food and Drug Administration; NPG: Nüchternplasmaglucoese; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; ITT: Intention-to-treat; IV/WRS: Interactive voice/web response System; LOCF: Last Observation Carried Forward; MAO: Monoamine Oxidase; Met: Metformin; NPH: Neutral Protamine Hagedorn; NYHA: New York Heart Association; OD: Oral daily; PP: Per Protocol; PRO: Patient reported Outcome; SMPG: Self-measured Plasma Glucose; SU: Sulfonylharnstoff; TZDs: Thiazolidinedione; E: Einheit		

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

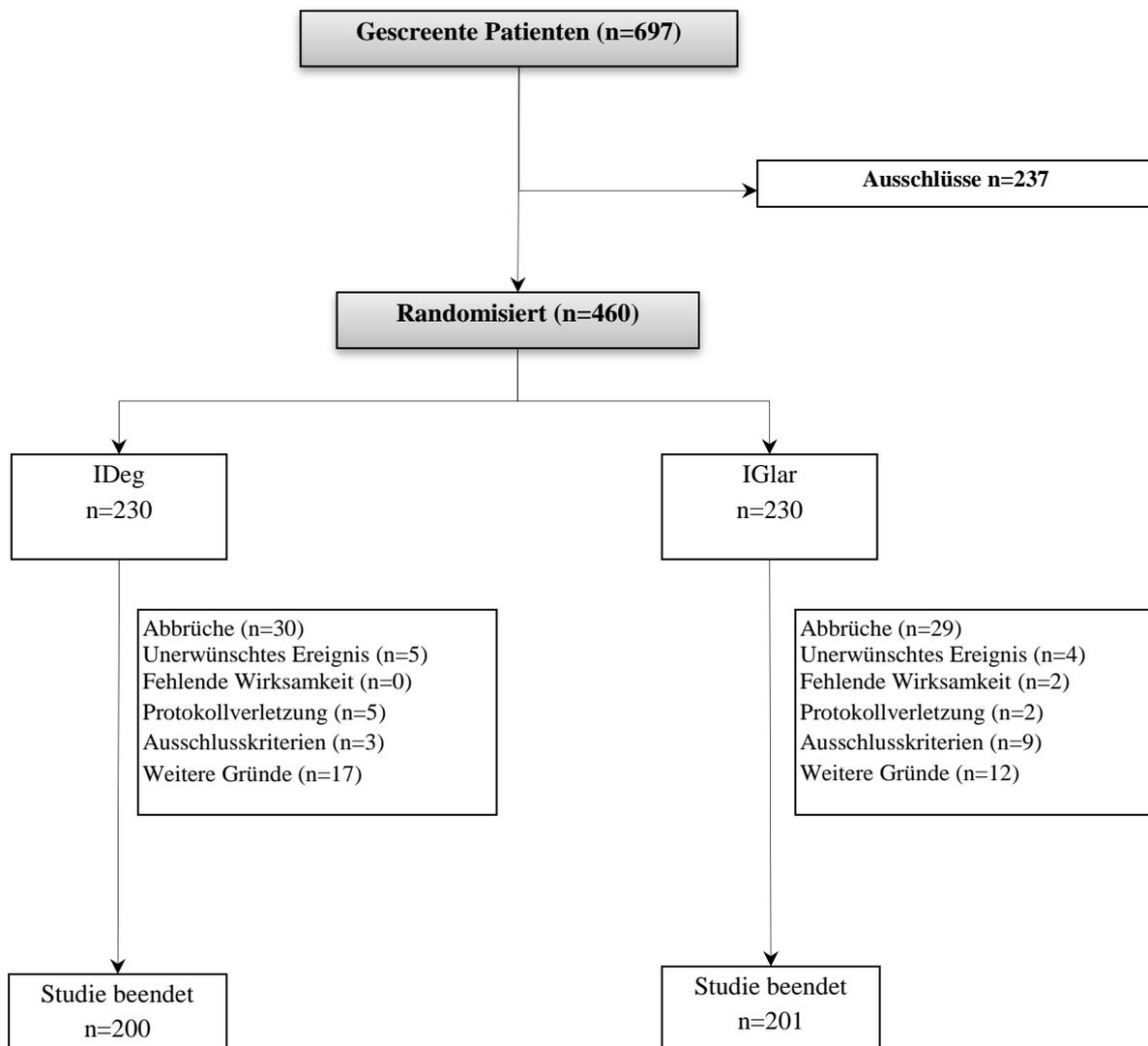


Abbildung 11: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3672

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3579

Studie: NN1250-3579

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3579. 2011	

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:

Die Studie sah ein offenes Design vor, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterscheidbar waren. Ein Double-Dummy-Design hätte für jeden Patienten eine unakzeptable Anzahl an zusätzlichen Injektionen bedeutet. Eine andere Möglichkeit der Verblindung wäre der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) gewesen und zur Applikation des Basalinsulins Einmal-Insulinspritzen zu verwenden. Diese Applikationsform spielt in Europa und vor allem in Deutschland aufgrund von damit verbundenen Dosierungenauigkeiten und der schlechteren Handhabbarkeit keine Rolle mehr. Sowohl das Double-Dummy-Design als auch die Methodik von Einmalspritzen hätte somit zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie sah ein offenes Design vor (s.o.)

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:

Die fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten. Die Randomisierung erfolgte zentral, die Gruppenzuteilung war verdeckt und es zeigten sich weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte. Somit liegen keine Verzerrungsaspekte auf Studienebene vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gesamtrate der Todesfälle („adverse events with fatal outcome“) wird standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (Safety Analysis Set).

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (Safety Analysis Set).

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Lebensqualität mittels SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3586

Studie: NN1250-3586

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3586. 2011	

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:

Die Studie sah ein offenes Design vor, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterscheidbar waren. Ein Double-Dummy-Design hätte für jeden Patienten eine unakzeptable Anzahl an zusätzlichen Injektionen bedeutet. Eine andere Möglichkeit der Verblindung wäre der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) gewesen und zur Applikation des Basalinsulins Einmal-Insulinspritzen zu verwenden. Diese Applikationsform spielt in Europa und vor allem in Deutschland aufgrund von damit verbundenen Dosierungenauigkeiten und der schlechteren Handhabbarkeit keine Rolle mehr. Sowohl das Double-Dummy-Design als auch die Methodik von Einmalspritzen hätte somit zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie sah ein offenes Design vor (s.o.)

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:

Die fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten. Die Randomisierung erfolgte zentral, die Gruppenzuteilung war verdeckt und es zeigten sich weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte. Somit liegen keine Verzerrungsaspekte auf Studienebene vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gesamtrate der Todesfälle („adverse events with fatal outcome“) wird standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (Safety Analysis Set).

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (Safety Analysis Set).

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Lebensqualität mittels SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3668

Studie: NN1250-3668

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3668. 2011	

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:

Die Studie sah ein offenes Design vor, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterscheidbar waren. Ein Double-Dummy-Design hätte für jeden Patienten eine unakzeptable Anzahl an zusätzlichen Injektionen bedeutet. Eine andere Möglichkeit der Verblindung wäre der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) gewesen und zur Applikation des Basalinsulins Einmal-Insulinspritzen zu verwenden. Diese Applikationsform spielt in Europa und vor allem in Deutschland aufgrund von damit verbundenen Dosierungenauigkeiten und der schlechteren Handhabbarkeit keine Rolle mehr. Sowohl das Double-Dummy-Design als auch die Methodik von Einmalspritzen hätte somit zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie sah ein offenes Design vor (s.o.)

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:

Die fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten. Die Randomisierung erfolgte zentral, die Gruppenzuteilung war verdeckt und es zeigten sich weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte. Somit liegen keine Verzerrungsaspekte auf Studienebene vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Gesamtrate der Todesfälle („adverse events with fatal outcome“) wird standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (Safety Analysis Set).

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (Safety Analysis Set).

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Lebensqualität mittels SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3672

Studie: NN1250-3672

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3672. 2011	

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:

Die Studie sah ein offenes Design vor, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterscheidbar waren. Ein Double-Dummy-Design hätte für jeden Patienten eine unakzeptable Anzahl an zusätzlichen Injektionen bedeutet. Eine andere Möglichkeit der Verblindung wäre der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) gewesen und zur Applikation des Basalinsulins Einmal-Insulinspritzen zu verwenden. Diese Applikationsform spielt in Europa und vor allem in Deutschland aufgrund von damit verbundenen Dosierungenauigkeiten und der schlechteren Handhabbarkeit keine Rolle mehr. Sowohl das Double-Dummy-Design als auch die Methodik von Einmalspritzen hätte somit zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie sah ein offenes Design vor (s.o.)

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:

Die fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten. Die Randomisierung erfolgte zentral, die Gruppenzuteilung war verdeckt und es zeigten sich weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte. Somit liegen keine Verzerrungsaspekte auf Studienebene vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gesamtrate der Todesfälle („adverse events with fatal outcome“) wird standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (Safety Analysis Set).

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (Safety Analysis Set).

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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

Endpunkt: Lebensqualität mittels SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Studie offen war, fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Es liegen keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte vor, deshalb ergibt sich für das Verzerrungspotenzial keine von der Studienebene abweichende Einschätzung.

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:
