Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec (Tresiba®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4C

Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Bolusinsulin) mit oder ohne orale Antidiabetika

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.04.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **7**
Abkürzungsverzeichnis **8**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 12
4.2 Methodik 24
4.2.1 Fragestellung 24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 24
4.2.3 Informationsbeschaffung 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 43
4.2.5.3 Meta-Analysen 53
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 58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 61
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 74
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 75
4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – RCT 76
4.3.1.3.2 Änderung des HbA_{1c}– Wertes – RCT 78
4.3.1.3.3 Hypoglykämien – RCT 81
4.3.1.3.4 Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien – RCT 85
4.3.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT 87
4.3.1.3.6 Lebensqualität mittels SF-36 – RCT 90

4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT ... 94
4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 95
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 97
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 97
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 97
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 98
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 98
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 98
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 101
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 101
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 101
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 102
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 102
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 102
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 104
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 104
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 104
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 105
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 105
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 105
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 106
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 106
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 106
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 106
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 107
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 119
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 119
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 119
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 119
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 120
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 120
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 121
4.7 Referenzliste ... 121
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 130
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 135
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 137
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 138
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 169

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 181

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit 21
Tabelle 4-2: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin degludec 28
Tabelle 4-3: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin glargin 28
Tabelle 4-4: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin detemir 29
Tabelle 4-5: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für lang wirkendes Humaninsulin (NPH) 29
Tabelle 4-6:Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin lispro 30
Tabelle 4-7:Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin aspart 30
Tabelle 4-8:Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin glulisin 31
Tabelle 4-9:Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für kurz wirkendes Humaninsulin 31
Tabelle 4-10: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Metformin 32
Tabelle 4-11: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Glimepirid 32
Tabelle 4-12: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Sitagliptin 33
Tabelle 4-13: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien 36
Tabelle 4-14: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage (29) 42
Tabelle 4-15: Hypoglykämie-Definitionen in Novo Nordisk-Studien und in IQWiG-Bewertungen im Vergleich mit den Definitionen der ADA/Endocrine Society 47
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Demografie/ Diabetes-Vorerkrankung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Ethnizität) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (ethnische Zugehörigkeit) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Region) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-26: Patientenzahlen der randomisierten kontrollierten Phase und der Verlängerungsphase der NN1250-3582 Studie im Vergleich 71
Tabelle 4-27: Vergleich der Patientencharakteristika der Studie NN1250-3582 (FAS) und des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK 73
Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Gesamtmortalität 77
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-33: Operationalisierung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes 79
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des HbA_{1c}-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Änderung des HbA_{1c}-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Hypoglykämien 82
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-39: Operationalisierung der gemeinsamen Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien 85
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gemeinsame Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-41: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 87
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-43: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Lebensqualität 90
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Tabelle 4-46: Ergebnisse für das psychische Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NN1250-3582) 92
Tabelle 4-47: Ergebnisse für das körperliche Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NN1250-3582) 93
Tabelle 4-48: Übersicht der p-Werte der jeweiligen Interaktionsparameter 95
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 98
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 99
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 99
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 100
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 100
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 102
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 103
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 103
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 105
Tabelle 4-58: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit 116
Tabelle 4-59: Vergleich der Patientencharakteristika der Studie NN1250-3582 (FAS) und des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK 118
Tabelle 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 119
Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3582 170
Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3582 182

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Abbildung 4-2: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3582..... 180

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADA	American Diabetes Association
ALAT	Alanine-Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CDA	Canadian Diabetes Association
CGMS	Kontinuierliche Blutglucosemessung (Continuous Glucose Monitoring System)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMP	Disease Management Programm
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
E	Einheiten
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HAAF	Hypoglycemia-associated autonomic failure
HbA_{1c}	Glykiertes Hämoglobin
HG	Hypoglykämie
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
IAsp	Insulin aspart

Abkürzung	Bedeutung
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDeg	Insulin degludec
IDetemir	Insulin detemir
IGlar	Insulin glargin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MACE	Bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event)
MAR	Missing At Random
MESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Medical Events of Special Interest)
Met	Metformin
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
NPG	Nüchternplasmaglucose
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
PP	Per Protocol
PRO	Patient Reported Outcome
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Rate Ratio
s. c.	Subkutan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36	Short Form Health Survey-36

Abkürzung	**Bedeutung**
SGB	Sozialgesetzbuch
SMPG	Blutzuckerselbstkontrolle (Self-measured Plasma Glucose)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study Group
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 Bolusinsulin mit oder ohne orale 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 Bolusinsulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) mit oder ohne OAD (zweckmäßige Vergleichstherapie) ein Zusatznutzen in Bezug auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung patienten-relevanter Endpunkte nachweisbar?

Datenquellen

Es wurde eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt, um relevante randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials; RCT) zum zu bewertenden Arzneimittel für Anwendungsgebiet C 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 Bolusinsulin mit oder ohne 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) in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD.

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

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

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 Dossiervorlage 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 zwischen den Behandlungsgruppen aus ANOVA-Modellen geschätzt. Für den Endpunkt Hypoglykämien wurde der Behandlungseffekt durch das Rate Ratio (RR) aus negativ-binomialem 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 angegeben.

Für die Bewertung möglicher Subgruppeneffekte zu der/denen 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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Für das Anwendungsgebiet C, Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD, wurde in der Informationsbeschaffung eine passende, direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (lang wirkendes Insulin in Kombination mit kurz wirkendem Insulin mit oder ohne OAD) vergleichende Studie (RCT NN1250-3582 [BEGIN® BB T2D] mit Verlängerung NN1250-3667) gefunden.

Nach der 52-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase der Studie NN1250-3582 konnten die Patienten an einer 26-wöchigen Verlängerungsphase teilnehmen (Studie NN1250-3667). 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 (NN1250-3667) teilgenommen haben, in den Behandlungsgruppen zwischen 75 und 76% lag, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase ein hohes Verzerrungspotenzial auf und können aufgrund eines hohen Nichtberücksichtigungsanteils für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Die Nutzenbewertung für Insulin degludec für Anwendungsgebiet C basiert auf den Ergebnissen der 52-wöchigen Phase der Studie.

Das Ziel der im Anwendungsgebiet C liegenden Studie war es die Wirksamkeit von Insulin degludec+Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon gegenüber Insulin glargin+Insulin aspart ±Metformin±Pioglitazon bezüglich der Kontrolle der Glykämie (Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert) nach 52 Behandlungswochen zu bestätigen. Kardiovaskuläre Endpunkte wurden im Rahmen der Sicherheitsdaten betrachtet.

Die eingeschlossene Studie vergleicht Insulin degludec+Insulin aspart±Metformin± Pioglitazon mit Insulin glargin+Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon. Die Ergebnisse für das Insulinanalogon Insulin glargin 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 Studie wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 festgelegt. Bei der Phase-III-Studie NN1250-3582 handelt es sich um eine RCT mit zweiarmigem, 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 hätte zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

Die Studie NN1250-3582 war als Treat-to-Target-Design geplant worden, um Insulinprodukte vergleichen zu können. Dabei wird der Nüchterblutzucker 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.

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die für mindestens drei Monate vor Randomisierung eine Insulintherapie±OAD erhielten. Insgesamt wurden 1.006 Patienten randomisiert. Es wurden 755 Patienten dem Insulin degludec-Behandlungsarm und 251 Patienten dem Insulin glargin-Kontrollarm zugewiesen. Dies entspricht einer 3:1 Randomisierung.

Die Studie NN1250-3582 besitzt eine hohe Aussagekraft, da das studienbezogene Verzerrungspotenzial niedrig ist. Die Aussagekraft der Ergebnisse der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ist aufgrund des endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenzials als hoch einzustufen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse mit der Evidenzklasse Ib der RCT NN1250-3582 nach 52 Wochen Behandlungszeit für die Nutzenbewertung aufgeführt.

Verlängerung des Überlebens

Gesamtmortalität: Das Ergebnis für die Gesamtmortalität nach 52 Wochen Behandlungszeit war für beide Interventionen vergleichbar (OR [95%-KI]: 1,34 [0,28;6,34]; p=0,7146). Die Todesfälle standen laut Prüfarzt nicht in Zusammenhang mit den Studienprodukten, mit Ausnahme eines Todesfalls in der Insulin glargin-Gruppe.

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Änderung des HbA_{1c}-Wertes: Insulin degludec und Insulin glargin senkten den HbA_{1c}-Wert von Beginn zu Ende der Studie und waren nicht unterlegen zueinander. Damit wurde das primäre Ziel der Studie erreicht. Der HbA_{1c}-Wert wurde durch die Behandlung mit Insulin degludec durchschnittlich um -1,10% und durch Insulin glargin um -1,18% gesenkt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,08 [-0,05;0,21]), und auch nicht klinisch relevant, da er sich innerhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% befindet. Beide Behandlungen senken den durchschnittlichen HbA_{1c} auf Werte, die im von der Nationalen Versorgungsleitlinie empfohlenen Zielbereich liegen (Insulin degludec: 7,19% und Insulin glargin 7,11%).

In dieser Studie wurde in beiden Armen eine vergleichbare Blutzuckersenkung erreicht, die im Einklang mit in der Vergangenheit durchgeführten Treat-to-Target-Studien mit Insulin glargin war. Aufgrund dieses Treat-to-Target-Studiendesigns war daher nicht mit einem Unterscheid für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen.

Kardiovaskuläre Ereignisse: Bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE) wurden in der Studie NN1250-3582 als UE von speziellem Interesse betrachtet. Diese wurden im Rahmen der Sicherheitsdaten betrachtet. Ein bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis wurde im Insulin degludec-Arm bei 18 Patienten (2,4%) und im Insulin glargin-Arm bei 4 Patienten (1,6%) durch ein unabhängiges Komitee (Event Adjudication Committee) festgestellt. Der Unterschied zwischen den Behandlungen war nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,51 [0,51;4,51]; p=0,4583).

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

SF-36: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie NN1250-3582 anhand des Short Form Health Survey-36 (SF-36) erhoben. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert war in beiden Gruppen gering. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Subscores „Körperliche Schmerzen“. Dort waren die mittleren Veränderungen statistisch signifikant voneinander verschieden, so dass bezüglich der körperlichen Schmerzen Vorteil für die

Insulin degludec-Behandlung gegenüber der Insulin glargin-Behandlung besteht (MWD [95%-KI]: 1,41 [0,12;2,69]; p=0,0320). In den Domänen „psychisches Wohlbefinden“ (MWD (SE): 0,76 (0,6) [-0,48;1,99]) und „körperliches Wohlbefinden“ (MWD (SE): 0,38 (0,5) [-0,66;1,42]) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

Verringerung von Nebenwirkungen

Bestätigte Hypoglykämien: Die Anzahl der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien (Tag und Nacht) war in beiden Gruppen (Insulin degludec 80,9% und Insulin glargin 82,1% der Patienten) vergleichbar. Die Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre war im Insulin degludec-Arm geringer als im Insulin glargin-Arm (1.109 vs. 1.363). Die Rate der bestätigten Hypoglykämien war unter der Insulin degludec-Therapie (-18% geringeres Risiko) statistisch signifikant niedriger als unter der Insulin glargin-Therapie (RR [95%-KI]: 0,82 [0,69;0,99]; p=0,0359).

Nächtliche bestätigte Hypoglykämien: In der Insulin degludec-Gruppe trat bei 39,6% der Patienten eine nächtliche bestätigte Hypoglykämie (von 00:01 bis 05:59 Uhr) während der Beobachtungszeit auf, während in der Insulin glargin-Gruppe nächtliche bestätigte Hypoglykämien bei 47,4% der Patienten beobachtet wurden. Die Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre war im Insulin degludec-Arm geringer als im Insulin glargin-Arm (139 vs. 184). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungen bezüglich der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Insulin degludec (RR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,99]; p=0,0399), dies entspricht einer Reduktion des Risikos für nächtliche Hypoglykämien von 25%.

Schwere Hypoglykämien: Das Auftreten von schweren Hypoglykämien war in den Gruppen vergleichbar (4,5% der Patienten in der Insulin degludec-Gruppe, 4,4% in der Insulin glargin-Gruppe). Die Rate an schweren Hypoglykämien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,53;2,34]; p=0,7698). Schwere Hypoglykämien sind bei Patienten mit Typ 2 Diabetes selten, so dass ein Unterschied bei schweren Hypoglykämien bei dieser Beobachtungsdauer nicht zu erwarten war.

Gemeinsame Betrachtung von Änderung des HbA_{1c}-Wertes und Hypoglykämien: Bei einer mit Insulin glargin vergleichbaren Blutzuckersenkung (HbA_{1c}; MWD [95%-KI]: 0,08 [-0,05;0,21]) traten unter Insulin degludec signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,82 [0,69;0,99]; p=0,0359) als auch weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,99]; p=0,0399) 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.

Gesamtrate UE: In der Studie NN1250-3582 erfuhren 81,0 der Patienten in der Insulin degludec-Gruppe ein UE, in der Insulin glargin-Gruppe waren es 79,3% der Patienten. Dieser

Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Gesamtrate der UE ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,04 [0,71;1,52]).

SUE: 14,9% der Patienten in der Insulin degludec-Gruppe erlebten ein SUE, in der Insulin glargin-Gruppe waren es 15,9% der Patienten. Bezüglich der SUE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Insulin degludec oder Insulin glargin (OR [95%-KI]: 0,87 [0,58;1,30]).

Therapieabbruch aufgrund UE: In der Studie NN1250-3582 brachen 4,1% der Patienten in der Insulin degludec-Gruppe die Therapie aufgrund von UE ab, in der Insulin glargin-Gruppe waren es 3,6% der Patienten. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,14 [0,53;2,43]).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen

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

Zusatznutzen

Die in der RCT NN1250-3582 betrachteten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft ist für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte hoch. Gemäß der 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.

In den Behandlungsgruppen traten während der Behandlungsphase der 52-wöchigen randomisierten kontrollierten Studie 8 Todesfälle in der Insulin degludec-Gruppe und 2 Todesfälle in der Insulin glargin-Gruppe auf. Dieses Verhältnis entspricht der 3:1 Randomisierung und der Unterschied war dementsprechend nicht statistisch signifikant. Für den Endpunkt **Mortalität** ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **kardiovaskuläre Ereignisse** (MACE) zeigten sich in der Insulin degludec- und Insulin glargin-Gruppe 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 die Studie NN1250-3582 einen statistisch signifikanten Vorteil in der Kategorie „Körperliche Schmerzen“. Kein Unterschied konnte in den Gesamtkategorien „psychisches Wohlbefinden“ und „körperliches Wohlbefinden“ dokumentiert werden. Für diesen Endpunkt ist daher ein **geringer Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt).

In der Studie NN1250-3582 war das Auftreten von bestätigten (Tag und Nacht) sowie schweren Hypoglykämien in der Operationalisierung „Patienten mit Ereignis“ vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Bei der Betrachtung „Anzahl der Gesamtereignisse pro 100 Patientenjahre“ zeigten sich unter Insulin degludec statistisch signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien. Eine Behandlung mit Insulin degludec führte ebenfalls zu einer relevanten Reduktion des Anteils von Patienten mit nächtlichen Hypoglykämien – in beiden Operationalisierungen. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Da die HbA_{1c}-Senkung zu Studienende 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 in Kombination mit Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon 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
Kardiale Ereignisse	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität		
SF-36	**Geringer Zusatznutzen**	**Anhaltspunkt**
Verringerung von Nebenwirkungen		
Hypoglykämien		
bestätigte°	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Hinweis**
nächtliche bestätigte°°	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Hinweis**
schwere	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA_{1c}	**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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie NN1250-3582 handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Studie. In diese Studie wurden auch deutsche Patienten eingeschlossen.

Die Studienpopulation umfasste im Insulin degludec-Arm zu 83,2% und im Insulin glargin-Arm zu 81,9% weiße Patienten. Somit entspricht die Studienpopulation bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit weitgehend dem deutschen Versorgungskontext.

Daher wird angenommen, dass die demographischen und klinischen Charakteristika der deutschen Studienteilnehmer mit denen der Gesamtpopulation der Studie NN1250-3582 vergleichbar waren.

Relevante Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der Studie NN1250-3582 wurden mit den Charakteristika von Teilnehmern des Disease Management Programm (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 Patienten in der Studie NN1250-3582 beobachtet.

Die Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zwischen den betrachteten Populationen der Studie NN1250-3582 und des DMP 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 NN1250-3582-Studienteilnehmer ist auf das prädefinierte Einschlusskriterium der unzureichenden Blutzuckerkontrolle der Studie zurückzuführen. Bei DMP-Teilnehmern ist durch die kontinuierliche Betreuung von einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle auszugehen.

In der Studie NN1250-3582 wurden Insulin degludec und Insulin glargin entsprechend der deutschen Fachinformation angewendet. Die Vorteile durch eine Therapie mit Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon sind somit ebenfalls für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu erwarten.

Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu überprüfen, wurde außerdem die Datenbank der zugelassenen Begleitmedikationen der Studie herangezogen. Patienten des Full Analysis Set (FAS), die mindestens ein in Deutschland nicht zugelassenes OAD erhielten, bzw. die entsprechend zugelassene Dosis überschritten, gelten im Rahmen der Nutzenbewertung als nicht zulassungskonform. In der Studie NN1250-3582 waren dies lediglich 101 Patienten (10,2%), gegenüber 89,8% zulassungskonformer Population.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie NN1250-3582 können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Die Vorteile von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD sind somit ebenfalls für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu erwarten. Diese beinhalten eine bedeutsame Reduktion von bestätigten (Tag und Nacht) sowie bestätigten nächtlichen Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) bei vergleichbarer, guter HbA_{1c}-Senkung, eine geringere Beeinträchtigung der Lebensqualität durch körperliche Schmerzen 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 Bolusinsulin mit oder ohne orale 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 Bolusinsulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) mit oder ohne OAD (zweckmäßige Vergleichstherapie) ein Zusatznutzen in Bezug auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung patienten-relevanter Endpunkte nachweisbar?

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Population

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

Intervention und Vergleichstherapie

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Anwendungsgebiet C 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 Insulin-Analoga auf Humaninsulin darzulegen (1).

Die Vergleichstherapie zu Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD im vorliegenden Modul 4 zum Anwendungsgebiet C sind Insulinanaloga, die Novo Nordisk als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet, und Humaninsulin, das der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, jeweils in Kombination mit oder ohne OAD; die Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet C wird zusammenfassend als lang wirkende Insuline (Humaninsulin oder Insulinanaloga) in Kombination mit Bolusinsulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) mit oder ohne OAD bezeichnet (siehe dazu Modul 3 C, Abschnitt 3.1.2). Aus diesem Grund fließen in die vorliegende Nutzenbewertung sowohl 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 Nutzennachweis 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 Diabetes mellitus Typ 2 (2) wegen des Vorteils hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien (3). Ihre Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Humaninsulin sowie untereinander wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Die im Juni 2012 publizierte Langzeitstudie ORIGIN zeigt zudem, dass das lang wirkende Insulin glargin bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko bzgl. kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte mit der Standardtherapie vergleichbar ist (4). Des Weiteren wurde von Seiten der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) im Zulassungsverfahren zu Insulin degludec keine Studie mit Humaninsulin (NPH Insulin) als Vergleichstherapie verlangt (5).

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

Eine Gleichwertigkeit von kurz wirkendem Insulinanalogon mit kurz wirkendem Humaninsulin haben die Nutzenbewertungen aus dem Jahre 2006 ergeben. Die Tragenden Gründen zu diesem Verfahren führen aus „(…) … die miteinander verglichenen Arzneimittelgruppen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind…“ (8).

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, 9) 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 DPP-IV-Inhibitoren. Liegt der HbA_{1c}-Wert nach initialer Monotherapie mit Metformin innerhalb von 3 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 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 DPP-IV-Inhibitoren zum Einsatz (10). 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 C Insulinanaloga mit oder ohne OAD als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die erteilten Zulassungen für Insulin degludec und lang wirkende Insuline in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus stimmen bezüglich der Population weitgehend überein (siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-5). Die Zulassungen für kurz wirkende Insuline stimmen bezüglich der Population ebenfalls weitgehend überein (siehe Tabelle 4-6 und Tabelle 4-9). Da das Anwendungsgebiet C 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**
IDeg in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2	„Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.“ „Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba® sowohl allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).“ „Tresiba® ist ein Basalinsulin zur einmal täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit“. "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.“
Quelle: (11, 12)	

Für die Nutzenbewertung werden lang wirkende Insuline (Humaninsulin oder Insulinanaloga) in Kombination mit Bolusinsulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) mit oder ohne OAD berücksichtigt, daher werden nachfolgend relevanten Angaben aus den Fachinformationen einiger lang wirkender und kurz 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 in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2	„Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter.“ „Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kann Lantus auch zusammen mit oralen Antidiabetika gegeben werden.“ „Lantus sollte einmal täglich zu einer beliebigen Zeit, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit, verabreicht werden.“
Quelle: (13)	

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	„Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren.“ „Levemir kann allein als Basalinsulin oder in Kombination mit einem Bolusinsulin angewendet werden. Es kann ebenso in Kombination mit oralen Antidiabetika oder als Zusatzmedikation zu einer Behandlung mit Liraglutid angewendet werden.“
Quelle: (14)	

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: (15)	

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

Behandlung in der Interventionsgruppe	**Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung**
Lang wirkendes Insulin in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2	„Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. HUMALOG® ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus.“ „Gemäß der Anweisung des Arztes kann HUMALOG® in Verbindung mit einem länger wirksamen Humaninsulin oder mit oralen Sulfonyl-Harnstoff-Präparaten angewendet werden.“ „Die Dosierung muß vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten festgesetzt werden. HUMALOG® kann unmittelbar vor einer Mahlzeit gegeben werden. Falls notwendig, kann HUMALOG® auch unmittelbar nach einer Mahlzeit angewendet werden.“
Quelle: (16)	

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

Behandlung in der Interventionsgruppe	**Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung**
Lang wirkendes Insulin in Kombination mit Insulin aspart mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2	„Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren.“ „Bei einem Basis-Bolus-Behandlungs-Schema können 50 – 70% des Insulinbedarfs durch NovoRapid®, der Rest von einem intermediär wirkenden oder lang wirkenden Insulin gedeckt werden.“
Quelle: (17)	

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

Behandlung in der Interventionsgruppe	**Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung**
Lang wirkendes Insulin in Kombination mit Insulin glulisin mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2	„Zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit Diabetes mellitus, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist.“ „Apidra wird üblicherweise in Kombination mit einem Intermediärinsulin, Langzeitinsulin oder einem Basalinsulinanalogon angewendet. Es kann auch in Kombination mit oralen Antidiabetika angewendet werden.“ „Apidra wird als subkutane Injektion kurz vor (0–15 Minuten) oder kurz nach einer Mahlzeit oder mittels einer kontinuierlichen subkutanen Pumpeninfusion angewendet.“
Quelle: (18)	

Tabelle 4-9:Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für kurz wirkendes Humaninsulin

Behandlung in der Interventionsgruppe	**Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung**
Lang wirkendes Insulin in Kombination mit Humaninsulin (Normal) 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: (15)	

Tabelle 4-10: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Metformin

Behandlung in der Interventionsgruppe	**Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung**
Lang wirkendes Insulin in Kombination mit Bolusinsulin mit Metformin bei Diabetes mellitus Typ 2	„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. • 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: (19)	

Tabelle 4-11: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Glimepirid

Behandlung in der Interventionsgruppe	**Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung**
Lang wirkendes Insulin in Kombination mit Bolusinsulin mit Glimepirid bei Diabetes mellitus Typ 2	„Amaryl ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.“
Quelle: (20)	

Tabelle 4-12: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Sitagliptin

Behandlung in der Interventionsgruppe	**Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung**
Lang wirkendes Insulin in Kombination mit Bolusinsulin mit Sitagliptin bei Diabetes mellitus Typ 2	„Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Als **Monotherapie**: • 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. Als **orale Zweifachtherapie** in Kombination mit: • 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. Als **orale Dreifachtherapie** in Kombination mit: • 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. Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
	Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.“
Quelle: (21)	

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

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

Endpunkte

In Diabetes mellitus Typ 2 sind die im Folgenden aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte etabliert. Mindestens einer dieser Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein. Die nachfolgende Liste basiert auf bereits durchgeführten Nutzenbewertungen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 des IQWiG (22-26):

- **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 (27).

Basierend auf der Leitlinie der EMA für die klinische Prüfung von Antidiabetika wurde eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten gewählt (27). Die Dauer von 6 Monaten wurde entsprechend IQWiG mit einer Dauer von 24 Wochen gleichgesetzt (28).

Tabelle 4-13 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

Tabelle 4-13: 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 Bolusinsulin mit oder ohne OAD in Frage kommt
Intervention	• IDeg in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD • Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus Weitere Details siehe oben.
Vergleichstherapie	• lang wirkende Insuline (Humaninsulin oder Insulinanaloga) in Kombination mit Bolusinsulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) mit oder ohne OAD • Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus Weitere Details siehe oben.
Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte muss berichtet sein
Studientypen	RCT (direkter Vergleich mit Vergleichstherapie)
Studiendauer	Studiendauer ≥ 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	

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

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

Es wurde ein möglichst sensitiver Aufbau der jeweiligen Suchstrategie gewählt, um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten. Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 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 Rechercheschritte. 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 (23).

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“ (29).

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

Tabelle 4-14: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage (29)

		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“ (29).

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-Statements[3] 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 pro Item findet sich pro Studie in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

[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 demographischen und Baseline-Charakteristika sowie Krankheitsmerkmale herangezogen:

- Alter in Jahren: Mittelwert (inkl. 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) (30). Die

folgenden in der Studie 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 (31-34). 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 (35). Um Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes sinnvoll interpretieren zu können, ist daher eine gleichzeitige Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien sinnvoll (23, 36).

Operationalisierung: Die für die Ermittlung des HbA_{1c}-Wertes gesammelten Blutproben wurden mittels einer durch das National Glycohaemoglobin Standardization Program zertifizierten Methode untersucht (37).

Unerwünschte Wirkungen – Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-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 (38, 39). Zudem können sich schwerwiegende Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich Schlafqualität, Fahrverhalten, Arbeitsfähigkeit und Freizeitaktivitäten manifestieren (40). Des Weiteren können oxidativer Stress und kardiale Arrhythmien hervorgerufen werden, die zum plötzlichen Herztod beitragen und ischämische zerebrale Schäden herbeiführen (41).

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 (42, 43) und bis zu 78% der erkrankten

Kinder (44, 45) 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 (46). 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:** Der Patient benötigte aufgrund der Hypoglykämie Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten, erhielt Glucagon i. m./s. c. oder Glucose i. v.

Die im vorliegenden Nutzendossier von Novo Nordisk verwendete Definition der „bestätigten Hypoglykämien" 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 4-15) dokumentiert wurde. In seinen Abschlussberichten zu den Nutzendossiers lang wirksamer Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1 (47) und bei Diabetes mellitus Typ2 (23) 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" (48) zeigt die folgende Übersicht:

Tabelle 4-15: Hypoglykämie-Definitionen in Novo Nordisk-Studien und in IQWiG-Bewertungen im Vergleich mit den Definitionen der ADA/Endocrine Society

	Berücksichtigt in…	
Hypoglykämie-Typ nach ADA/Endocrine Society* (38, 48)	**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 (38), 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 (23, 47) nicht der Fall: In der Definition der ADA/Endocrine Society (38) 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“ (23, 47).

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 pU definierten symptomatischen Hypoglykämien (schwer / schwerwiegende sowie nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien) als patientenrelevant angesehen." (49).

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 (49). 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% (50) 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 Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung (Hypoglycemia Unawareness), wenn Patienten trotz anamnestisch bereits aufgetretener symptomatischer Hypoglykämien (d. h. in Kenntnis der Hypoglykämie-typischen Symptome) angeben, einen subnormal erniedrigten Blutzucker-Spiegel 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 (51) und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien 3-6 fach (52). Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch

vitales – Risiko darstellen (50, 53-57). 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 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% (50). 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* (54, 58). Die adrenale Gegenregulation mit Glucagonausschüttung und begleitenden Symptomen setzt erst bei etwa 3,6 mmol/l ein (59, 60). Es ist fraglich, ob eine mäßige Sekretion gegenregulatorischer Hormone bei Blutglukosekonzentrationen zwischen 3,5-4,0 mmol/l bereits pathologische Bedeutung hat, da auch beim Gesunden Schwankungen in diesem Bereich nicht klinisch relevant sind (61). Erst im Bereich von 2,8-3,0 mmol/l treten bei den meisten Patienten Hypoglykämie-typische Symptome auf (59). Des Weiteren treten ab <3,2 mmol/l autonome und neuroglykopenische Symptome ein, gefolgt von neurophysiologischer Dysfunktion, EEG Veränderungen und kognitiven Veränderungen (51, 62). 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“* (23, 47) 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* (54, 58). Damit ein prophylaktischer Schwellenwert für den Patienten von klinischer Relevanz ist, muss er naturgemäß höher liegen als ein Grenzwert, ab dem eine Schadwirkung 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 (63). 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 (55). 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 Glukosekonzentrationen 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 Glukosewerten unter 3,9 mmol/l ohne klinische Symptome sei „*ohne jede Aussagekraft"* (23, 47).

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 (23, 47) 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 Blutzucker-Spiegel 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 (57, 64). Für diesen Personenkreis ist es besonders wichtig, Hypoglykämien konsequent zu vermeiden (56, 60), da sie einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien ausgesetzt sind (64). Sowohl das Vorliegen einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung 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 (64, 65). 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 (64). 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 (66). Andererseits stellt der HAAF auch eine maladaptive Reaktion dar (48), da die Störung der

Gegenregulierung und die Unawareness das Risiko einer schweren Hypoglykämie mit ihrer Morbidität und potenziellen Mortalität erhöht (64).

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 (50, 53-57).

Abschließend scheint es aus Sicht der Novo Nordisk in Übereinstimmung mit der einschlägigen klinisch-diabetologischen Literatur und nationalen sowie internationalen Leitlinien dringend geboten, Ereignisse mit deutlich erniedrigtem Blutzucker-Messwert 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 der Novo Nordisk hierfür in besonderer Weise geeignet, da Patienten ohne Symptomwahrnehmung unterhalb dieser Schwelle eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung 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 Blutzuckerschwellenwert [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 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 unerwünschter Ereignisse“ definitionsgemäß bei dem Patienten ein UE aufgetreten sein musste, gelten für diesen Endpunkt die entsprechenden obigen Angaben zu UE. Die bei einem Patienten zum Therapieabbruch geführten Gründe 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 (23, 24, 67).

Beim TRIM-D-Fragebogen handelt es sich um ein von der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH erstelltes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Patientenzufriedenheit. Die Firma Novo Nordisk Pharma GmbH ist zeitgleich der pharmazeutischen 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 (68, 69).

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 Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] 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 Heterogenität[6] 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.

Für die Nutzenbewertung in Anwendungsgebiet C wurde eine direkt vergleichende Studie herangezogen. Da nur eine Studie vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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 der Studie NN1250-3582 wurden Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt HbA_{1c} anhand des Full Analysis Sets (FAS) durchgeführt.

Sämtliche nach der Randomisierung und zu den geplanten Zeiten gemessenen HbA_{1c}-Werte wurden zudem, soweit möglich, in einem gemischten linearen Modell mit unstrukturierter Residuenkovarianzmatrix analysiert. Diese Vorgehensweise beruhte auf der Annahme, dass das Fehlen bestimmter Messwerte zufällig ist (Missing At Random, MAR) - gemäß der von Rubin definierten Taxonomie (70). Die Ergebnisse sollten mit denjenigen verglichen werden, die mittels der Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode auf fehlende Daten hin

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

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.

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**

Im Studienprotokoll der NN1250-3582 waren keine zu analysierenden Subgruppenmerkmale oder Subgruppenanalysen vorab definiert und geplant.

Vergleich der Ergebnisse innerhalb von Subpopulationen

Für die Bewertung möglicher Subgruppeneffekte werden zu der im Anwendungsgebiet liegenden Studie NN1250-3582 die Daten einer zuvor geplanten Meta-Analyse herangezogen (71). Diese Meta-Analyse schließt auch die in Anwendungsgebiet B (in Kombination mit OAD bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2) liegenden Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 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 möglich[7]. 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

[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 ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

[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.*

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 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
EX1250-4080	nein	ja	laufend	5 Jahre	IDeg IGlar (antidiabetische Vorbehandlung außer Basalinsulin wurde beibehalten)
NN1250-3582 (mit Verlängerung NN1250-3667)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen (mit Verlängerung insgesamt 78 Wochen)	IDeg+IAsp±Metformin ±Pioglitazon IGlar+IAsp±Metformin ±Pioglitazon
NN1250-3762	nein	ja	abgeschlossen	6 Tage	IDeg IDetemir
NN1250-3948	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	IDeg+IAsp+Metformin IDeg+Liraglutid+Metformin
NN5401-3996	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	IDeg/IAsp±OAD IDeg+IAsp±OAD
NN5401-4003	nein	ja	laufend	26 Wochen	IDeg/IAsp+IAsp±OAD IDeg+IAsp±OAD
IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; IDetemir: Insulin detemir; OAD: orale Antidiabetika					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 03.03.2014 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: 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.
NN1250-3762	Die Studiendauer ist zu kurz.
NN1250-3948	Die Studie ermöglicht keinen Vergleich zur ZVT
NN5401-3996	Die Studie ermöglicht keinen Vergleich zur ZVT
NN5401-4003	Die Studie ermöglicht keinen Vergleich zur ZVT
ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

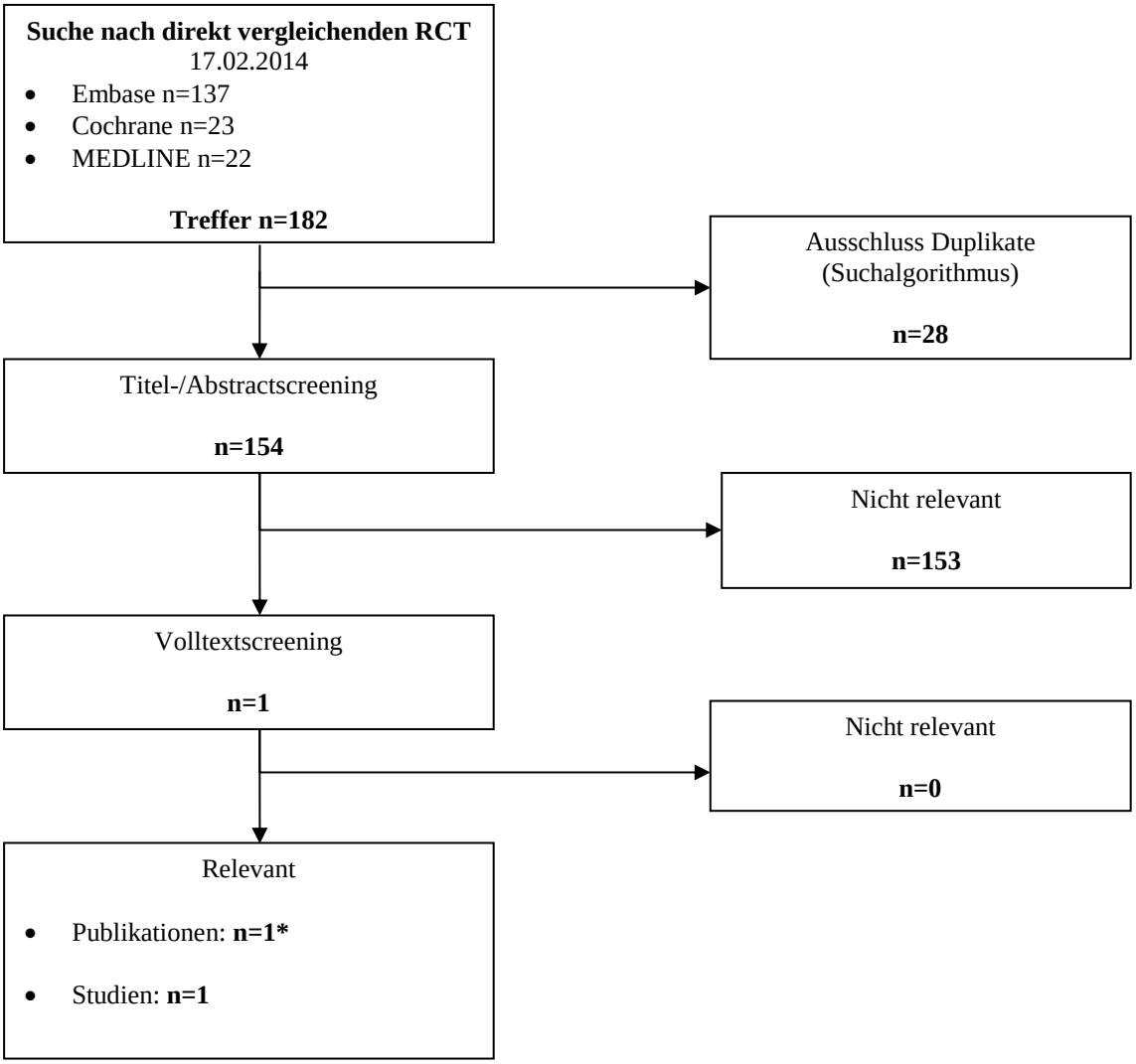

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
*Identifizierte Publikation: (72)

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 4-16) 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 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
NN1250-3582 (mit Verlängerung NN1250-3667)	clinicaltrials.gov (73) EU-CTR (74, 75) ICTRP (76)	ja	ja (72)	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 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 19.02.2014 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-19: 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)						
NN1250-3582 (mit NN1250-3667)	ja	ja	nein	ja (37, 77)	ClinicalTrials.gov (73) EU-CTR (74, 75) ICTRP (76)	ja (72)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Die Charakterisierung (Studiendesign, Studienpopulation, Studienverlauf) der eingeschlossenen Studie wird in Tabelle 4-20 dargestellt. Daran schließt sich die Charakterisierung der Intervention (Tabelle 4-21) und die ausführliche Charakterisierung der Studienpopulation (Tabelle 4-22 bis Tabelle 4-25) an. Die Angaben in diesem Abschnitt wurden dem Studienbericht der Studie NN1250-3582 entnommen (37).

Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
NN1250-3582 (mit Verlängerung NN1250-3667)	RCT, Phase III, offen, parallel, zweiarmig, multizentrisch, Treat-to-Target (123 Zentren in 12 Ländern)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter Insulintherapie für mindestens 3 Monate ± OAD HbA_{1c}: 7,0-10% (beide inklusive)	IDeg (n=755) IGlar (n=251)	1. Visite: Screening 2. Visite: Randomisierung, 1 Woche später Behandlung: 52 Wochen Follow-up Visite: Angebot für Follow-up Visite bei vorzeitigem Behandlungsabbruch Angebot für Verlängerungsstudie (NN1250-3667)	Bulgarien, Deutschland, Hong Kong, Irland, Italien, Rumänien, Russland, Slowakische Republik, Südafrika, Spanien, Türkei, USA 09/2009 – 10/2010	<u>Primäre Endpunkte</u> HbA_{1c} (%)-Änderung in 52 Wochen im Vergleich vom Ausgangswert bis zum Ende der Studie <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> · Gesamtmortalität · Hypoglykämien · Gemeinsame Betrachtung HbA_{1c} und Hypoglykämien · Unerwünschte Ereignisse · Lebensqualität (SF-36)

IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**IDeg**	**IGlar**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
NN1250-3582 (mit Verlängerung NN1250-3667)	IDeg (100 E/ml, s. c., 1x täglich)+ IAsp zu den Mahlzeiten± Met±Pioglitazon	IGlar (100 E/ml, s. c., 1x täglich)+ IAsp zu den Mahlzeiten± Met±Pioglitazon	offenes Studiendesign Vorbehandlung: Insulintherapie ± OAD für mindestens 3 Monate vor Randomisierung. Bei Randomisierung mussten alle bisherigen OAD mit Ausnahme von Met und Pioglitazon abgesetzt werden. Ab Randomisierung (2. Visite) 52 Wochen Behandlung mit IDeg+ IAsp±Met±Pioglitazon mit dem Abendessen und IGlar+ IAsp±Met±Pioglitazon täglich gemäß lokaler Fachinformation . Während der Behandlung wurde die Insulin-Dosierung gemäß der Titrationsanweisungen im Protokoll anhand einer Blutzuckerselbstkontrolle (Self-measured Plasma Glucose, SMPG) adjustiert. Ein zentrales Titrationskomittee ging wiederholten Abweichungen vom Titrationsalgorithmus nach. Allen Patienten wurde nach Ende der Studie eine Verlängerungsstudie (NN1250-3667) angeboten.
	<u>Lang wirkendes Insulin:</u> Bei vorheriger Therapie 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde die Anzahl der Einheiten beibehalten. Bei vorheriger Therapie mit mehr als 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde bei IGlar die Dosis um 20-30% reduziert, bei IDeg wurde die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert. Bei Mischinsulin (premixed, self-mixed) wurde der täglich Bedarf an kurz wirkendem Insulin berechnet: Bei vorheriger Therapie 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde die Anzahl der Einheiten beibehalten. Bei Anwendung von 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 und 1x täglich verabreicht. Bei keiner Vortherapie mit lang wirkendem Insulin wurde mit 10 E IDeg oder IGlar begonnen.		

Die Insulindosis (IDeg oder IGlar) wurde angepasst an die Durchschnittswerte der Nüchternplasmaglucose (vor dem Frühstück, gemessen an drei aneinander folgenden Tagen) entsprechend folgendem Algorithmus:

- <5,0 mmol/l (<90 mg/dl) => keine Anpassung
- <7,0 mmol/l (<126 mg/dl) => +2 E
- <8,0 mmol/l (<144 mg/dl) => +4 E
- <9,0 mmol/l (<162 mg/dl) => +6 E
- ≥9,0 mmol/l (≥162 mg/dl) => +8 E
- <3,1 mmol/l (<56 mg/dl) ohne offensichtliche Erklärung => -4 E (bei einer bisherigen Dosis >45 E wird eine Reduktion um 10% empfohlen)
- <3,9 mmol/l (<70 mg/dl) ohne offensichtliche Erklärung => -2 E (bei einer bisherigen Dosis >45 E wird eine Reduktion um 5% empfohlen)

Kurz wirkendes Insulin:

Bei einer Vortherapie mit kurz wirkendem Insulin wurden die Anzahl der Einheiten beibehalten.

Bei Vortherapie mit Mischinsulin (premixed, self-mixed) wurde die Gesamtanzahl der Einheiten berechnet und durch die Anzahl der Mahlzeiten geteilt.

Bei keiner Vortherapie mit kurz wirkendem Insulin wurde mit 4 E zu jeder Mahlzeit begonnen.

IAsp wurde anhand des durchschnittlichen präprandialen Blutzuckers titriert.

- <5,0 mmol/l (<90 mg/dl) => keine Anpassung
- <8,0 mmol/l (<144 mg/dl) => +2 E
- <10,0 mmol/l (<180 mg/dl) => +3 E
- ≥10,0 mmol/l (≥180 mg/dl) => +4 E

Die Dosis vor dem Frühstück wurde anhand des mittleren Blutzuckers vor dem Mittagessen titriert, die Dosis vor dem Mittagessen anhand des mittleren Blutzuckers vor dem Abendessen, die Dosis vor dem Abendessen anhand des mittleren Blutzuckers vor dem Zubettgehen. Eine zusätzliche Dosis war erlaubt, um eine zusätzliche Mahlzeit abzudecken.

Metformin und Pioglitazon waren keine Studienmedikation. Die OAD-Therapie zu Studienbeginn sollte während der Studie beibehalten werden. Diese Therapie (Dosis und Häufigkeit) sollte während der Behandlungsphase nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.

E: Einheiten; IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; Met: Metformin; OAD: orale Antidiabetika; s. c.: subkutan; SMPG: Self-measured Plasma Glucose

Im Folgenden wird die Studienpopulation der NN1250-3582 auf Basis des FAS charakterisiert (Tabelle 4-22 bis Tabelle 4-25). Dafür werden die Patienten in beiden Behandlungsarmen bezüglich der Demografie, der Diabetes-Vorerkrankung, ihrer Ethnizität, ihrer ethnischen Zugehörigkeit sowie der Region verglichen.

Tabelle 4-22: 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)**
NN1250-3582					
IDeg	744	45,6/54,4	59,2 (9,1)	92,6 (17,5)	1,7 (0,1)
IGlar	248	46,4/53,6	58,1 (10,0)	92,2 (15,5)	1,7 (0,1)
Studie Gruppe	**N**	**BMI (kg/m^2) MW (SD)**	**Diabetesdauer (Jahre) MW (SD)**	**HbA_{1c} (%) MW (SD)**	**NPG (mmol/l) MW (SD)**
NN1250-3582					
IDeg	744	32,3 (4,7)	13,6 (7,4)	8,3 (0,8)	9,2 (3,0)
IGlar	248	31,9 (4,5)	13,4 (6,9)	8,4 (0,9)	9,2 (3,2)

BMI: Body Mass Index; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; NPG: Nüchternplasmaglucose

Die im FAS berücksichtigten 744 Patienten im Insulin degludec-Arm sowie die 248 Patienten im Insulin glargin-Arm wiesen eine vergleichbare Demografie und ähnliche Charakteristika zur Diabetes Vorerkrankung auf. In der Insulin degludec-Gruppe (Insulin glargin-Gruppe) waren 45,6% Frauen (46,4%) und die Patienten waren im Mittel 59,2 Jahre (58,1 Jahre) alt. Sie waren durchschnittlich bereits 13,6 Jahre (13,4 Jahre) an Diabetes erkrankt und wiesen einen mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 8,3% (8,4%) auf.

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Ethnizität) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**Ethnizität n (%)**	
		Hispanisch/Latino	**Nicht-hispanisch/Latino**
NN1250-3582			
IDeg	744	87 (11,7)	657 (88,3)
IGlar	248	32 (12,9)	216 (87,1)

IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin

Beide Behandlungsgruppen Insulin degludec und Insulin glargin waren auch bezüglich der Ethnizität der Patienten ausgeglichen. Von den Insulin degludec-Patienten waren 11,7% hispanischer und 88,3% nicht-hispanischer Abstammung. Im Insulin glargin-Arm war das Verhältnis vergleichbar (12,9% hispanisch vs. 87,1% nicht-hispanisch).

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (ethnische Zugehörigkeit) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	ethnische Zugehörigkeit n (%)					
		Weiß	Schwarz/ afroameri-kanisch	Inder	Asiaten (Nicht-Inder)	Hawaiianer/ Pazifische Insulaner	Andere
NN1250-3582							
IDeg	744	619 (83,2)	67 (9,0)	18 (2,4)	32 (4,3)	1 (0,1)	7 (0,9)
IGlar	248	203 (81,9)	27 (10,9)	7 (2,8)	6 (2,4)	1 (0,4)	4 (1,6)

IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin

Die Studienpopulation umfasste im Insulin degludec-Arm zu 83,2% und im Insulin glargin-Arm zu 81,9% weiße Patienten. Somit entspricht die Studienpopulation bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit weitgehend dem deutschen Versorgungskontext. Auch alle weiteren Gruppen sind in beiden Behandlungsarmen mit etwa gleich großen Anteilen vertreten.

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Region) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Region n (%)			
		Nordamerika	Europa	Südafrika	Asien
NN1250-3582					
IDeg	744	377 (50,7)	317 (42,6)	32 (4,3)	18 (2,4)
IGlar	248	123 (49,6)	107 (43,1)	13 (5,2)	5 (2,0)

IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin

Die Studienpopulation zeigt in Bezug auf die Region ebenfalls eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, da der Großteil der Studienpopulation aus Nordamerika (Insulin degludec: 50,7%; Insulin glargin: 49,6%) oder Europa (Insulin degludec: 42,6%; Insulin glargin: 43,1%) stammte. Darüber hinaus wurden weitere Patienten in Südafrika (Insulin degludec: 4,3%; Insulin glargin: 5,2%) und in Asien (Insulin degludec: 2,4%; Insulin glargin: 2,0%) rekrutiert. Somit waren die beiden Behandlungsarme regional ausgeglichen.

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 Studie

Das Ziel der im Anwendungsgebiet C liegenden Studie NN1250-3582 war es, die Wirksamkeit von Insulin degludec+Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon gegenüber Insulin glargin+Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon bezüglich der Kontrolle der Glykämie (Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert) nach 52 Behandlungswochen zu bestätigen.

Das Studiendesign der NN1250-3582 Studie wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA und FDA zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 (27, 78) festgelegt.

Bei der Phase-III-Studie NN1250-3582 handelt es sich um eine RCT mit zweiarmigem, parallelem und offenem Studiendesign. Die Studie sah eine offene Behandlung vor, 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 (79) und vor allem in Deutschland aufgrund von damit verbundenen Dosierungenauigkeiten und der schlechteren Handhabbarkeit keine Rolle mehr (80-82). In Deutschland nutzen 96% der Insulinpatienten einen Pen (83). Eine Verblindung über Einmalspritzen hätte somit zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

Die Studie NN1250-3582 war 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 (84). 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 (78).

Die Durchführung erfolgte zwischen September 2009 und Oktober 2010 multizentrisch an 123 Zentren in 12 Ländern. Die Behandlungszeit umfasste 52 Wochen und folgte auf die erste Screening-Visite und die eine Woche später durchzuführende Randomisierung. Bei vorzeitigem Behandlungsabbruch wurde eine Follow-up Visite angeboten. Zudem erhielten alle Patienten der Studie das Angebot, an der Verlängerungsstudie NN1250-3667 teilzunehmen.

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die für mindestens drei Monate vor Randomisierung eine Insulintherapie±OAD erhielten. Insgesamt wurden 1.006 Patienten randomisiert. Es wurden 755 Patienten dem Insulin degludec-Behandlungsarm und 251 Patienten dem Insulin glargin-Kontrollarm zugewiesen. Dies entspricht einer 3:1 Randomisierung. Aufgrund von Datenqualitätsproblemen wurden 14 Patienten des Studienzentrums 109 (in den USA) aus dem FAS ausgeschlossen - der FAS bestand somit aus 992 Patienten. Da zwei Patienten (aus dem Insulin degludec-Arm) vor der ersten Vergabe der Studienmedikation zurückgezogen wurden, bestand der SAS (Safety Analysis Set) aus 1.004 Patienten (siehe Tabelle 4-26).

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte waren Gesamtmortalität, Hypoglykämien, die gemeinsame Betrachtung des HbA_{1c}–Wertes und Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse sowie die Lebensqualität (anhand des Fragebogens SF-36).

Patienten des FAS, die mindestens ein in Deutschland nicht zugelassenes OAD erhielten, bzw. die entsprechend zugelassene Dosis überschritten, gelten im Rahmen der Nutzenbewertung als nicht zulassungskonform. In der Studie NN1250-3582 waren dies lediglich 101 Patienten (10,2%), gegenüber 89,8% zulassungskonformer Population. Der Anteil der Zielpopulation an der Studienpopulation ist somit größer als 80%, wodurch die gesamte Studienpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

In der im Anwendungsgebiet C relevanten Studie NN1250-3582 bestand die Intervention aus Insulin degludec (100 E/ml, s. c., 1x täglich) +Insulin aspart zu den Mahlzeiten ±Metformin±Pioglitazon. Im Kontrollarm erfolgte die Behandlung mit Insulin glargin (100 E/ml, s. c., 1x täglich) bei gleicher Begleitmedikation (+Insulin aspart zu den Mahlzeiten ±Metformin±Pioglitazon).

Die Patienten der Studienpopulation waren alle mit einer Insulintherapie±OAD vorbehandelt. Diese Vorbehandlung musste zum Zeitpunkt der Randomisierung bereits mindestens drei Monate andauern. Bei Randomisierung waren alle bisherigen OAD mit Ausnahme von Metformin und Pioglitazon abzusetzen und die Behandlung mit der randomisiert zugewiesenen Studienmedikation (Insulin degludec+Insulin aspart / Insulin glargin+Insulin aspart) wurde aufgenommen. Während der 52 Behandlungswochen sollte Insulin degludec+Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon täglich mit dem Abendessen und Insulin glargin+Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon täglich gemäß lokaler Fachinformation gegeben werden.

Die Insulin-Dosierung wurde gemäß der Titrationsanweisungen im Protokoll und somit anhand des Mittelwertes der Blutzuckerselbstmessungen von drei aufeinanderfolgenden Tagen SMPG adjustiert. Zusätzlich wurde ein zentrales Titrationskomittee eingesetzt, um wiederholten Abweichungen vom Titrationsalgorithmus nachzugehen.

Nach Beendigung der 52-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase der Studie NN1250-3582 wurde allen Patienten die Teilnahme an der 26-wöchigen Verlängerungsstudie NN1250-3667 angeboten.

Die Patienten führten nachfolgend die Behandlung der randomisierten kontrollierten Phase fort. Insgesamt nahmen etwa 75% der Patienten, die die randomisierte kontrollierte Phase der Studie begonnen haben, an der Verlängerungsphase teil (siehe Tabelle 4-26).

Tabelle 4-26: Patientenzahlen der randomisierten kontrollierten Phase und der Verlängerungsphase der NN1250-3582 Studie im Vergleich

	IDeg+IAsp±Met±Pioglitazon N (%)	**IGlar+IAsp±Met±Pioglitazon N (%)**
Anzahl randomisierter Patienten Full Analysis Set (FAS) Safety Analysis Set (SAS)	755 (100) 744 (98,5) 753 (99,7)	251 (100) 248 (98,8) 251 (100)
Anzahl Patienten, die die 52-wöchige randomisierte Phase vollständig beendet haben	618 (81,9)	211 (84,1)
Anzahl Patienten, die an der Verlängerungsstudie teilgenommen haben	566 (75)	191 (76,1)
Anzahl Patienten, die die Verlängerungsstudie vollständig beendet haben	539 (71,4)	183 (72,9)

IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; Met: Metformin; OAD: orale Antidiabetika
Quelle: (77)

Die Nutzenbewertung für Insulin degludec in Kombination mit Insulin aspart ±Metformin±Pioglitazon basiert auf den Ergebnissen der 52-wöchigen Phase der Studie NN1250-3582. 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 (NN1250-3667) teilgenommen haben, in den Behandlungsgruppen zwischen 75 und 76% 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 in Anwendungsgebiet C auf den Ergebnissen der 52-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase der Studie NN1250-3582. Die Ergebnisse der Verlängerungsphase über weitere 26 Wochen werden nicht einbezogen.

Vergleichbarkeit von Insulinanaloga und Humaninsulin

Die eingeschlossene Studie vergleicht Insulin degludec+Insulin aspart±Metformin ± Pioglitazon mit Insulin glargin+Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon. Die Ergebnisse für das Insulinanalogon Insulin glargin sind auch auf Humaninsulin übertragbar, da in einer systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration (85) keine klinisch relevanten Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit zwischen lang wirkenden Insulinanaloga und lang wirkendem Humaninsulin gefunden wurden.

Eine Gleichwertigkeit von kurz wirkendem Insulinanalogon mit kurz wirkendem Humaninsulin haben die Nutzenbewertungen aus dem Jahre 2006 ergeben. Den Tragenden Gründen zu diesem Verfahren ist folgendes zu entnehmen: „(…) Daraus ist zu schließen, dass die miteinander verglichenen Arzneimittelgruppen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind (…)“ (86).

Ebenfalls 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 (23).

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 FDA wurde keine Studie mit NPH Insulin als Vergleichstherapie verlangt (5).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie NN1250-3582 handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Studie. In diese Studie wurden auch deutsche Patienten eingeschlossen.

Die Studienpopulation umfasste im Insulin degludec-Arm zu 83,2% und im Insulin glargin-Arm zu 81,9% weiße Patienten. Somit entspricht die Studienpopulation bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit weitgehend dem deutschen Versorgungskontext.

Daher wird angenommen, dass die demographischen und klinischen Charakteristika der deutschen Studienteilnehmer mit denen der Gesamtpopulation der Studie NN1250-3582 vergleichbar waren.

Rund die Hälfte aller Patienten mit Diabetes mellitus sind in Deutschland in ein DMP eingeschlossen. Ein Vergleich der Gesetzlichen Krankenversicherungs (GKV)-Routinedaten 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 (87). Die DMP-Population wird daher als repräsentativ für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland angesehen.

Relevante Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der Studie NN1250-3582 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 (88).

Im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern wurde ein Unterschied in der Geschlechterverteilung und ein höherer HbA_{1c}-Wert bei Patienten in der Studie NN1250-3582 beobachtet.

Die Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zwischen den betrachteten Populationen der Studie NN1250-3582 und des DMP 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 NN1250-3582-Studienteilnehmer ist auf das prädefinierte Einschlusskriterium der unzureichenden Blutzuckerkontrolle der Studie zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Bei DMP-Teilnehmern ist durch die kontinuierliche Betreuung von einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle auszugehen.

Tabelle 4-27: Vergleich der Patientencharakteristika der Studie NN1250-3582 (FAS) und des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK

Patienten-charakteristikum	**NN1250-3582**		**DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK[a]**
	IDeg	**IGlar**	
N	744	248	152.593[b]
Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	59,2 (9,1)	58,1 (10,0)	64,25
Geschlecht w / m (%)	45,6/54,4	46,4/53,6	51,0 / 49,0
HbA_{1c} (%) Mittelwert (SD)	8,3 (0,8)	8,4 (0,9)	7,22
BMI (kg/m2) Mittelwert (SD)	32,3 (4,7)	31,9 (4,5)	31,15

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

In der Studie NN1250-3582 wurden Insulin degludec und Insulin glargin entsprechend der deutschen Fachinformation angewendet. Die Vorteile durch eine Therapie mit Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit

Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon sind somit ebenfalls für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu erwarten.

Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu überprüfen, wurde außerdem die Datenbank der zugelassenen Begleitmedikationen der Studie herangezogen. Patienten des FAS, die mindestens ein in Deutschland nicht zugelassenes OAD erhielten, bzw. die entsprechend zugelassene Dosis überschritten, gelten im Rahmen der Nutzenbewertung als nicht zulassungskonform. In der Studie NN1250-3582 waren dies lediglich 101 Patienten (10,2%), gegenüber 89,8% zulassungskonformer Population.

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 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NN1250-3582	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie NN1250-3582 handelt es sich um eine offene, randomisierte und aktivkontrollierte Vergleichsstudie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mithilfe eines interaktiven Sprach- oder Webdialogsystems (IV/WRS). Die Studienpopulation wurde randomisiert im Verhältnis 3:1 in die Insulin degludec- bzw. Insulin glargin-Therapie aufgeteilt. Bei der Randomisierung wurde bezüglich der vorherigen Insulintherapie (Basal-Bolus, Basal, andere) stratifiziert. 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 fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede der

Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten (23). Bezüglich der Darstellung der Ergebnisse zeigten sich weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. In der Gesamtsicht ergibt sich somit 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 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			Lebensqualität (SF-36)
		HbA_{1c}	Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse	
NN1250-3582	ja	ja	ja	ja	ja

Die für die Ergebnisberichterstattung verwendeten Endpunktkategorien werden in Tabelle 4-29 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 4-30: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Ausgangswert und Woche 52 basierend auf dem SAS.

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 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
NN1250-3582	niedrig	nein	nein*	ja	ja	niedrig

*Die Gesamtrate der Todesfälle („adverse event 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 Studie NN1250-3582 als niedrig angesehen. Die Gesamtrate der Todesfälle („adverse event with fatal outcome“) wird standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (Safety Analysis Set). 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 (83). 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 4-32: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	IDeg		IGlar		Behandlungseffekt IDeg vs. IGlar	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] Relatives Risiko [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert*
NN1250-3582	753	8 (1,1%)	251	2 (0,8%)	1,34 [0,28;6,34] 1,33 [0,29;6,24] 0,00 [-0,01;0,02]	0,7146 0,7148 0,6936

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; RD: Risikodifferenz; *p-Wert entsprechend OR, relatives Risiko und RD

Die Ergebnisse der Studie NN1250-3582 zeigen bezüglich der Gesamtmortalität keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Arm an (OR [95%-KI]: 1,34 [0,28;6,34]; p=0,7146).

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.

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 4-33: Operationalisierung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	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 den 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. Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen umfassen - 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 Modells, das Behandlung als festen Faktor und HbA_{1c}-Ausgangswert als Kovariable aufnahm.

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des HbA_{1c}-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ wird für die Studie NN1250-3582 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. 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. 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 4-35: Ergebnisse für Änderung des HbA_{1c}-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behand-lung	Ausgangswert		Ende der Studie		Veränderung		Behandlungseffekt IDeg vs. IGlar
		N	MW (SD)	N	MW (SE)	N	MW (SE)	MWD [95%-KI]
NN1250-3582	IDeg	744	8,3 (0,8)	744	7,19 (0,06)	744	-1,10 (0,06)	0,08 [-0,05;0,21]
	IGlar	248	8,4 (0,9)	248	7,11 (0,08)	248	-1,18 (0,08)	

IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error

Beschreibung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie NN1250-3582 bezüglich der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Arm an. Die Veränderung des HbA_{1c} (SE) betrug für Insulin degludec-Patienten im Mittel -1,10% (0,06) und für Insulin glargin-Patienten -1,18% (0,08). Der Behandlungseffekt war für den Vergleich Insulin degludec vs. Insulin glargin statistisch nicht signifikant verschieden (MWD [95%-KI]: 0,08 [-0,05;0,21]). In dieser Studie wurde in beiden Armen eine vergleichbare Blutzuckersenkung erreicht, die im Einklang mit in der Vergangenheit durchgeführten Treat-to-Target-Studien mit Insulin glargin war (37). Aufgrund dieses Studiendesigns war daher für den HbA_{1c}-Wert nicht mit einem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen.

Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen

Die im Studienbericht (NN1250-3582) präspezifizierten Sensitivitätsanalysen, ein gemischtes lineares Modell (MWD [95%-KI]: 0,01 [-0,12;0,14]) sowie ein vereinfachtes Modell, das lediglich Behandlung als festen Faktor und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als Kovariable

aufnahm (MWD [95%-KI]: 0,06 [-0,07;0,20]), zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

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

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 4-36: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	Das Ereignis „Hypoglykämie“ wird in folgende Kategorien untergliedert: a) <u>Bestätigte Hypoglykämie:</u> - der Patient erlitt zur Tages- oder Nachtzeit eine schwere Hypoglykämie, siehe Definition c) *oder* - der Patient erlitt zur Tages- oder Nachtzeit eine nicht schwere Hypoglykämie, d.h. o er hatte die für eine Hypoglykämie typischen Symptome, die durch den Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l bestätigt wurden *oder* o er hatte einen asymptomatischen Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l. b) <u>Nächtliche bestätigte Hypoglykämie:</u> - der Patient erlitt im Zeitraum 00:01 – 05:59 Uhr eine schwere Hypoglykämie, siehe Definition c) *oder* - der Patient erlitt im Zeitraum 00:01 – 05:59 Uhr eine nicht schwere Hypoglykämie, d.h. o er hatte die für eine Hypoglykämie typischen Symptome, die durch den Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l bestätigt wurden *oder* o er hatte einen asymptomatischen Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l. 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. 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. Es 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 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. Da Ergebnisse aus den Regressionsmodellen vorliegen werden keine unadjustierten Effektschätzer (OR, relatives Risiko und Risikodifferenz) berechnet.

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 4-37: 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Hypoglykämien wird für die Studie NN1250-3582 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 Plasmaglucosewert 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 Hypoglykämie 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 4-38: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypo-glykämie	IDeg[1]			IGlar[1]			Behandlungseffekt[2] IDeg vs. IGlar		
		N	E	R	N	E	R	N_{Modell}	RR [95%-KI]	p-Wert
NN1250-3582	bestätigt°	753	7.437	1.109	251	3.120	1.363	IDeg: 742 IGlar: 248	0,82 [0,69;0,99]	0,0359
	nächtlich bestätigt°°		930	139		422	184		0,75 [0,58;0,99]	0,0399
	schwer		41	6		12	5		1,12 [0,53;2,34]	0,7698

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten (SAS); N_{Modell}: Anzahl Patienten im Regressionsmodell; R: Rate der Ereignisse = Anzahl pro 100 Patientenjahre; RR: Rate Ratio aus negativ-binomialem Regressionsmodell; [1]die deskriptiven Werte (N, E, R) basieren auf dem SAS; [2]das Regressionsmodell basiert auf dem FAS; °Tag und Nacht; °°von 00:01 bis 05:59 Uhr

Der Anteil an Patienten mit bestätigten Hypoglykämien (Tag und Nacht) (Insulin degludec: 80,9%; Insulin glargin: 82,1%) sowie mit schweren Hypoglykämien (Insulin degludec: 4,5%; Insulin glargin: 4,4%) war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Bezüglich der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) zeigte die Studie NN1250-3582 für Patienten unter Insulin degludec-Therapie einen besseren Behandlungseffekt gegenüber den Patienten unter Insulin glargin-Therapie (Insulin degludec 39,6%, Insulin glargin 47,4%).

Unter Insulin degludec traten 1.109 bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht), 139 nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) und 6 schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre auf. Im Insulin glargin-Arm wurden 1.363 bestätigte Hypoglykämien, 184 nächtliche bestätigte Hypoglykämien und 5 schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre verzeichnet. Die Rate der bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) war unter der Insulin degludec-Therapie (-18% geringeres Risiko) statistisch signifikant niedriger als unter der Insulin glargin-Therapie (RR [95%-KI]: 0,82 [0,69;0,99]; p=0,0359). Ebenso war die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) unter Insulin degludec (-25% geringeres Risiko) statistisch signifikant niedriger als unter Insulin glargin (RR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,99]; p=0,0399). Die Rate an schweren Hypoglykämien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,53;2,34]; p=0,7698).

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

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 4-39: Operationalisierung der gemeinsamen Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	Auftreten der bestätigten (gesamt, schwer, nächtliche) Hypoglykämien (siehe Tabelle 4-36) unter Berücksichtigung des HbA_{1c}-Wertes (siehe Tabelle 4-33).

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gemeinsame Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

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.

Bei einer mit Insulin glargin vergleichbaren Blutzuckersenkung (HbA_{1c}; MWD [95%-KI]: 0,08 [-0,05;0,21]) traten unter Insulin degludec signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,82 [0,69;0,99]; p=0,0359) als auch weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,99]; p=0,0399) auf. Der Anteil an Patienten mit mindestens einer nächtlichen bestätigten Hypoglykämie während des Behandlungszeitraumes war im Insulin degludec-Arm (39,6%) geringer als der im Insulin glargin-Arm (47,4%).

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.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

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
NN1250-3582	Es werden folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse betrachtet: a) Gesamtrate UE: Jegliches unerwünschte medizinische Vorkommnis des Patienten, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. b) SUE: 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. c) Therapieabbruch aufgrund UE: Jedes UE, aufgrund dessen der Patient die Behandlung beendete. Für beide Behandlungsarme werden deskriptiv - basierend auf dem SAS - jeweils die Anzahl Patienten (N) und die Anzahl Patienten mit Ereignis (n) dargestellt. Für den Endpunkt UE wurden im Studienbericht nur deskriptive Ergebnisse präsentiert. Für die Nutzenbewertung werden zusätzlich statistische Analysen (analog zum Endpunkt Hypoglykämien) basierend auf dem FAS durchgeführt. Diese vergleichen die Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis innerhalb der Behandlungszeit. Hierfür wurde ein logistisches Regressionsmodell angepasst und der Behandlungseffekt anhand des daraus resultierenden adjustierten OR gemessen. Da Ergebnisse aus den Regressionsmodellen vorliegen werden keine unadjustierten Effektschätzer (OR, relatives Risiko und RD) berechnet. Ein bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event: MACE), stellt ein kardiovaskuläres Ereignis dar, bei dem ein Zusammenhang mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS), einem Schlaganfall oder einem kardiovaskulären Tod vermutet wird. Kardiovaskuläre Endpunkte wurden im Rahmen der Sicherheitsdaten betrachtet. Die Gegenüberstellung der Behandlungsarme wurde (im Vergleich zu den o. g. Kategorien) nicht statistisch modelliert und erfolgte anhand des (unadjustierten) OR.

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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes UE wird für die Studie NN1250-3582 als niedrig angesehen. Die Analysen zu den UE basieren - analog zum Endpunkt Hypoglykämien - 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. 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 UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	UE	IDeg[1]		IGlar[1]		Behandlungseffekt[2] IDeg vs. IGlar		
		N	n (%)	N	n (%)	N_{Modell}	OR [95%-KI]	p-Wert
NN1250-3582	Gesamtrate UE	753	610 (81,0)	251	199 (79,3)	IDeg: 744 IGlar: 248	1,04 [0,71;1,52]	0,8354
	SUE		112 (14,9)		40 (15,9)		0,87 [0,58;1,30]	0,4944
	Therapie-abbruch aufgrund UE		31 (4,1)		9 (3,6)		1,14 [0,53;2,43]	0,7386

IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten (SAS); N_{Modell}: Anzahl Patienten im Regressionsmodell; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio aus logistischem Regressionsmodell
[1] die deskriptiven Werte (N, n) basieren auf dem SAS
[2] das Regressionsmodell basiert auf dem FAS

UE

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen in Studie NN1250-3582 weisen keine Unterschiede zwischen der Insulin degludec- und der Insulin glargin-Behandlung auf. Der Behandlungseffekt Insulin degludec vs. Insulin glargin war sowohl für die Gesamtrate der UE (OR [95%-KI]: 1,04 [0,71;1,52]; p=0,8354), für die SUE (OR [95%-KI]: 0,87 [0,58;1,30]; p=0,4944) als auch für die Therapieabbrüche aufgrund UE (OR [95%-KI]: 1,14 [0,53;2,43]; p=0,7386) nicht statistisch signifikant.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) wurden in der Studie NN1250-3582 als UE von speziellem Interesse betrachtet. Diese wurden im Rahmen der Sicherheitsdaten betrachtet. Im Insulin degludec-Arm wurde bei 18 Patienten (2,4%) (11 Patienten mit akuten Koronarsyndrom, 3 Patienten mit Schlaganfall, 4 Patienten mit kardiovaskulärem Tod), und im Insulin glargin-Arm bei 4 Patienten (1,6%) (3 Patienten mit akuten Koronarsyndrom, ein Patient mit kardiovaskulärem Tod) ein bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis festgestellt. Das OR [95%-KI]: 1,51 [0,51;4,51] zeigte dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (p=0,4583).

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.

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 4-44: Operationalisierung von Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
NN1250-3582	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. Basierend auf dem FAS wurde für die beiden Summenscores und für jeden der acht Subscores das Ansprechen sowie die mittlere Veränderung nach Woche 52 anhand eines ANOVA-Modells (feste Faktoren Behandlungsarm, Geschlecht, Region, Antidiabetes-Therapie beim Screening sowie den Kovariablen Alter und Score des Ausgangswertes) analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch die adjustierte Mittelwertdifferenz inklusive 95%-KI berechnet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert.

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
NN1250-3582	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Lebensqualität wird für die Studie NN1250-3582 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. 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. 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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für das psychische Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NN1250-3582)

Domäne	Behand-lung	Ausgangswert		Ende der Studie		Veränderung		Behandlungseffekt IDeg vs. IGlar	
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Gesamtscore: Psychisches Wohlbefinden	IDeg	740	47,83 (11,2)	743	48,69 (10,7)	740	0,89 (9,8)	0,76 (0,6) [-0,48;1,99]	0,2288
	IGlar	248	48,31 (10,8)	248	48,23 (10,9)	248	-0,07 (9,5)		
Subscore: Vitalität	IDeg	726	49,10 (10,6)	743	49,23 (10,2)	726	0,01 (9,0)	0,18 (0,6) [-1,00; 1,36]	0,7648
	IGlar	244	48,97 (9,9)	248	48,96 (10,6)	244	-0,06 (9,2)		
Subscore: Soziale Funktion	IDeg	737	47,27 (10,3)	743	47,48 (10,6)	737	0,21 (10,0)	1,16 (0,7) [-0,14; 2,46]	0,0806
	IGlar	248	47,24 (10,3)	248	46,40 (11,0)	248	-0,84 (10,4)		
Subscore: Emotionale Rollenfunktion	IDeg	731	44,55 (12,0)	743	44,97 (11,9)	731	0,46 (10,8)	0,62 (0,7) [-0,77; 2,00]	0,3830
	IGlar	244	45,73 (11,3)	248	45,08 (11,6)	244	-0,61 (10,7)		
Subscore: Psychische Gesundheit	IDeg	726	47,75 (11,1)	743	48,40 (10,4)	726	0,57 (9,5)	0,56 (0,6) [-0,62; 1,75]	0,3526
	IGlar	244	48,10 (11,0)	247	47,95 (10,7)	244	-0,18 (9,0)		

IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error

Die Ergebnisse zur Lebensqualität in der Studie NN1250-3582 zeigten keine Unterschiede zwischen der Insulin degludec- und der Insulin glargin-Behandlung bezüglich der Domäne „psychisches Wohlbefinden“ aus dem Fragebogen SF-36. Für die Patienten unter Insulin degludec ergab sich über die gesamte Studiendauer eine mittlere Veränderung von 0,89. Für mit Insulin glargin behandelte Patienten zeigte sich die mittlere Veränderung von -0,07. Der Behandlungseffekt zeigte für das psychische Wohlbefinden insgesamt eine positive Entwicklung für Patienten mit Insulin degludec-Behandlung an. Dieser Unterschied zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Arm war statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 0,76 [-0,48;1,99]; p=0,2288).

Auch für alle Subscores des psychischen Wohlbefindens (Vitalität, Soziale Funktion, Emotionale Rollenfunktion, Psychische Gesundheit) ergaben sich anhand der MWD keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mit Insulin degludec und Insulin glargin

behandelten Patienten (siehe Tabelle 4-46), es ist jedoch ein positiver Trend für Insulin degludec in den Subscores zu beobachten.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für das körperliche Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NN1250-3582)

Domäne	Behand-lung	Ausgangswert		Ende der Studie		Veränderung		Behandlungseffekt IDeg vs. IGlar	
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Gesamtscore: Körperliches Wohlbefinden	IDeg	740	44,88 (9,4)	743	44,26 (9,9)	740	-0,64 (7,8)	0,38 (0,5) [-0,66;1,42]	0,4731
	IGlar	248	44,73 (8,9)	248	43,89 (9,8)	248	-0,84 (7,8)		
Subscore: Körperliche Funktion	IDeg	734	44,80 (10,5)	742	43,95 (10,9)	734	-0,86 (9,1)	-0,11 (0,6) [-1,29; 1,08]	0,8620
	IGlar	245	45,30 (10,0)	248	44,48 (10,4)	245	-0,79 (8,6)		
Subscore: Körperliche Rollenfunktion	IDeg	732	45,28 (10,3)	743	44,57 (10,4)	732	-0,71 (9,1)	0,31 (0,6) [-0,90; 1,51]	0,6164
	IGlar	244	45,90 (10,1)	248	44,76 (10,5)	244	-1,12 (10,0)		
Subscore: Körperliche Schmerzen	IDeg	735	46,93 (11,0)	743	46,83 (11,3)	735	-0,19 (9,7)	1,41 (0,7) [0,12;2,69]	0,0320
	IGlar	247	46,64 (10,9)	248	45,34 (11,8)	247	-1,36 (10,4)		
Subscore: Allgemeine Gesundheit	IDeg	736	42,60 (9,6)	743	43,50 (9,7)	736	0,96 (7,8)	0,47 (0,5) [-0,57;1,52]	0,3765
	IGlar	243	41,71 (10,1)	248	42,44 (10,2)	243	0,73 (7,5)		

IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error

Der Gesamtscore für „körperliches Wohlbefinden“ wies in der Studie NN1250-3582 keinen Unterschied zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Behandlungsarm auf. Für Patienten im Insulin degludec-Arm ergab sich eine mittlere Veränderung von -0,64 und im Insulin glargin-Arm eine mittlere Veränderung von -0,84. Der Behandlungseffekt zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden mittleren Veränderungen in der Lebensqualität von Insulin degludec und Insulin glargin Patienten an (MWD [95%-KI]: 0,38 [-0,66;1,42]; p=0,4731).

Für den Subscore „körperliche Schmerzen“ zeigte sich in der Studie NN1250-3582 eine mittlere Veränderung von -0,19 in der Insulin degludec-Gruppe und -1,36 in der Insulin glargin-Gruppe. Diese mittleren Veränderungen waren statistisch signifikant voneinander verschieden, so dass bezüglich der körperlichen Schmerzen ein statistisch signifikanter

Vorteil für die Insulin degludec-Behandlung gegenüber der Insulin glargin-Behandlung angezeigt wurde (MWD [95%-KI]: 1,41 [0,12;2,69]; p=0,0320).

Die weiteren Subscores zum körperlichen Wohlbefinden, körperliche Funktion, körperliche Rollenfunktion sowie allgemeine Gesundheit, ergaben keine statistisch signifikant verschiedenen Behandlungseffekte zwischen der Insulin degludec- und der Insulin glargin-Behandlung (siehe Tabelle 4-47).

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.

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 Abschnitt 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 4-48: 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.

Im Dossier insgesamt wie auch in der folgenden Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT wird der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin jeweils in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet. Hierfür wurden die Ergebnisse der Studie NN1250-3582 berichtet. Im Folgenden wird die Evidenz aus dieser Studie zusammengefasst.

Gesamtmortalität

Bezüglich der Gesamtmortalität zeigen die Ergebnisse der Studie NN1250-3582 keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Arm an (OR [95%-KI]: 1,34 [0,28; 6,34]; p=0,7146).

Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Die Ergebnisse der Studie NN1250-3582 zeigen bezüglich der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin an

(MWD [95%-KI]: 0,08 [-0,05;0,21]). In dieser Studie wurde in beiden Armen eine vergleichbare Blutzuckersenkung erreicht, die im Einklang mit in der Vergangenheit durchgeführten Treat-to-Target-Studien mit Insulin glargin war (37). Aufgrund dieses Studiendesigns war daher für den HbA_{1c}-Wert nicht mit einem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen.

Hypoglykämien

Bezüglich der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) zeigte die Studie NN1250-3582 für Patienten unter Insulin degludec-Therapie einen besseren Behandlungseffekt gegenüber den Patienten unter Insulin glargin-Therapie (Insulin degludec: 39,6%; Insulin glargin: 47,4%). Der Anteil an Patienten mit bestätigten Hypoglykämien (Tag und Nacht) (Insulin degludec: 80,9%; Insulin glargin: 82,1%) sowie mit schweren Hypoglykämien (Insulin degludec: 4,5%; Insulin glargin: 4,4%) war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Anhand des negativ-binomialen Regressionsmodells wurde die Anzahl der Gesamtereignisse pro 100 Patientenjahre betrachtet. Die Rate der bestätigten als auch der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) war unter der Insulin degludec-Therapie statistisch signifikant niedriger als unter der Insulin glargin-Therapie (bestätigte Hypoglykämien: RR [95%-KI]: 0,82 [0,69;0,99]; p=0,0359; nächtliche bestätigte Hypoglykämien: RR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,99]; p=0,0399). Die Auswertung bezüglich der Rate an schweren Hypoglykämien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,53;2,34]; p=0,7698).

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

Bei einer mit Insulin glargin vergleichbaren Blutzuckersenkung (HbA_{1c}; MWD [95%-KI]: 0,08 [-0,05;0,21]) traten unter Insulin degludec signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,82 [0,69;0,99]; p=0,0359) als auch weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,99]; p=0,0399) auf. Der Anteil an Patienten mit mindestens einer nächtlichen bestätigten Hypoglykämie während des Behandlungszeitraumes war im Insulin degludec-Arm (39,6%) geringer als der im Insulin glargin-Arm (47,4%). 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.

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu den UE in Studie NN1250-3582 weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Insulin degludec- und der Insulin glargin-Behandlung auf (Gesamtrate UE: OR [95%-KI]: 1,04 [0,71;1,52]; p=0,8354; SUE: OR [95%-KI]: 0,87 [0,58;1,30]; p=0,4944; Therapieabbrüche aufgrund UE: OR [95%-KI]: 1,14 [0,53;2,43]; p=0,7386). Für die kardiovaskulären Ereignisse zeigten die Ergebnisse der Studie NN1250-3582 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen an (OR [95%-KI]: 1,51 [0,51;4,51]; p=0,4583).

Lebensqualität mittels SF-36

Für das psychische Wohlbefinden zeigte der Behandlungseffekt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Arm an (MWD [95%-KI]: 0,76 [-0,48;1,99]; p=0,2288). Auch für die vier Subscores des psychischen Wohlbefindens (Vitalität, soziale Funktion, emotionale Rollenfunktion, psychische Gesundheit) ergaben sich anhand der MWD keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec- und Insulin glargin-Patienten, es ist jedoch ein positiver Trend für Insulin degludec in allen Subscores zu beobachten.

Für das körperliche Wohlbefinden zeigte der Behandlungseffekt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Veränderung der Lebensqualität von Insulin degludec- und Insulin glargin-Patienten an (MWD [95%-KI]: 0,38 [-0,66;1,42]; p=0,4731). Für die Subscores körperliche Funktion, körperliche Rollenfunktion sowie allgemeine Gesundheit der Domäne körperlichen Wohlbefinden ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikant verschiedenen Behandlungseffekte zwischen Insulin degludec und Insulin glargin. Allerdings zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulin degludec im Subscore körperliche Schmerzen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-49: 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 4-50: 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 4-51: 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 4-52: 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 4-53: 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 4-54: 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 4-55: 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 4-56: 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 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***

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.

Für das Anwendungsgebiet Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD wurde in der Informationsbeschaffung eine passende, direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (lang wirkendes Insulin in Kombination mit kurz wirkendem Insulin mit oder ohne OAD) vergleichende Studie (RCT NN1250-3582 [BEGIN® BB T2D] mit Verlängerung NN1250-3667) gefunden. Nach der 52-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase der Studie NN1250-3582 konnten die Patienten an einer 26-wöchigen Verlängerungsphase teilnehmen (Studie NN1250-3667). Die Nutzenbewertung für Insulin degludec für Anwendungsgebiet C basiert auf den Ergebnissen der 52-wöchigen Phase der Studie.

Patienten des FAS, die mindestens ein in Deutschland nicht zugelassenes OAD erhielten, bzw. die entsprechend zugelassene Dosis überschritten, gelten im Rahmen der

Nutzenbewertung als nicht zulassungskonform. In der Studie NN1250-3582 waren dies lediglich 101 Patienten (10,2%), gegenüber 89,8% zulassungskonformer Population. Der Anteil der Zielpopulation an der Studienpopulation ist somit größer als 80%, wodurch die gesamte Studienpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Bei der Phase-III-Studie NN1250-3582 handelt es sich um eine RCT mit zweiarmigem, parallelem und offenem Studiendesign. Sie entspricht somit nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (30). Auf Studienebene weist die Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Das Ziel der im Anwendungsgebiet C liegenden Studie war es die Wirksamkeit von Insulin degludec+Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon gegenüber Insulin glargin+Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon bezüglich der Kontrolle der Glykämie (Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert) nach 52 Behandlungswochen zu bestätigen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte waren Gesamtmortalität, Hypoglykämien, die gemeinsame Betrachtung von HbA_{1c} und Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse sowie die Lebensqualität (anhand des Fragebogens SF-36). Diese weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf, womit eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse genannter 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 C beinhaltet erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, für die eine Behandlung mit lang wirkendem Insulin in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne 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 (9). Patienten in Anwendungsgebiet C befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung und bedürfen entsprechend Nationaler Versorgungsleitlinie einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) mit lang wirkendem Insulin und Bolusinsulin, die mit OAD kombiniert werden kann (9). Diese Form der Insulintherapie führt bekannter Weise zu einer höheren Hypoglykämierate und Gewichtszunahme (89). Laut Nationaler Versorgungsleitlinie ist jede Hypoglykämie potenziell gefährlich für den Patienten und auch für sein Umfeld (9). Da Patienten in Anwendungsgebiet C bereits durch die ICT einer erhöhten Hypoglykämierate ausgesetzt sind, 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 (11, 12). 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 Nüchternplasmaglucose-Ziel (NPG) erreichte und weniger Patienten eine nächtliche bestätigte Hypoglykämie erfuhren als mit Insulin glargin. Die Wahrscheinlichkeit, das NPG-Ziel ohne bestätigte nächtliche Hypoglykämie zu erreichen, war signifikant höher mit Insulin degludec als mit Insulin glargin; geschätzte OR [95%-KI]: 1,82 [1,49;2,22]. Das bedeutet: Patienten haben mit Insulin degludec eine 82% höhere Wahrscheinlichkeit das NPG-Ziel ohne nächtliche bestätigte Hypoglykämien zu erreichen (90). Die Mehrheit der beobachteten unerwünschten Ereignisse waren von leichter bis moderater Intensität und nicht therapiebezogen. Hypoglykämie wurde als häufigstes therapiebezogenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet (91). Insgesamt war das beobachtete Nebenwirkungsprofil von Insulin degludec als Monotherapie und in

Kombination mit anderen Antidiabetika im Einklang mit dem Sicherheitsprofil anderer Insulinanaloga (92).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen zusammengefasst. Diesen Ergebnissen liegt eine direkt vergleichende RCT (NN1250-3582, RCT, Evidenzklasse Ib) zugrunde, in der Insulin degludec gegen Insulin glargin in erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verglichen wurde jeweils in Kombination mit Insulin aspart ±Metformin±Pioglitazon. Bei der Phase-III-Studie NN1250-3582 handelt es sich um eine RCT mit zweiarmigem, parallelem und offenem Studiendesign, mit einer 3:1-Randomisierung. Das Ziel der im Anwendungsgebiet C liegenden 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 52 Behandlungswochen zu bestätigen.

Verlängerung des Überlebens

Gesamtmortalität: Das Ergebnis für die Gesamtmortalität nach 52 Wochen Behandlungszeit war für beide Interventionen vergleichbar (OR [95%-KI]: 1,34 [0,28;6,34]; p=0,7146). Die Todesfälle standen laut Prüfarzt nicht in Zusammenhang mit den Studienprodukten, mit Ausnahme eines Todesfalls in der Insulin glargin-Gruppe.

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Änderung des HbA_{1c}-Wertes: Insulin degludec und Insulin glargin senkten den HbA_{1c}-Wert von Beginn zu Ende der Studie und waren nicht unterlegen zueinander. Damit wurde das primäre Ziel der Studie erreicht. Der HbA_{1c}-Wert wurde durch die Behandlung mit Insulin degludec durchschnittlich um -1,10% und durch Insulin glargin um -1,18% gesenkt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,08 [-0,05;0,21]), und auch nicht klinisch relevant, da er sich innerhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% befindet (78). Beide Behandlungen senken den durchschnittlichen HbA_{1c} auf Werte, die im von der Nationalen Versorgungsleitlinie empfohlenen Zielbereich liegen (Insulin degludec: 7,19% und Insulin glargin 7,11%).

Die Studie NN1250-3582 war als Treat-to-Target-Design geplant worden, um Insulinprodukte vergleichen zu können. Dabei wird die Insulindosis auf ein präspezifiziertes Ziel titriert, um bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle die Sicherheitsprofile vergleichen zu können (84). In dieser Studie wurde in beiden Armen eine vergleichbare Blutzuckersenkung erreicht, die im Einklang mit in der Vergangenheit durchgeführten Treat-to-Target-Studien mit Insulin glargin war (37).

Aufgrund dieses Studiendesigns war daher nicht mit einem Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen (78).

Kardiovaskuläre Ereignisse: Bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) wurden in der Studie NN1250-3582 als UE von speziellem Interesse betrachtet. Diese wurden im Rahmen der Sicherheitsdaten betrachtet. Ein bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis wurde im Insulin degludec-Arm bei 18 Patienten (2,4%) und im Insulin glargin-Arm bei 4 Patienten

(1,6%) durch ein unabhängige Komitee (Event Adjudication Committee) festgestellt. Der Unterschied zwischen den Behandlungen war nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,51 [0,51;4,51]; p=0,4583). Das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen ist aufgrund der in die Studie eingeschlossenen Patientenpopulation nicht ungewöhnlich. Etwa ein Drittel der Patienten wiesen bei Studieneinschluss bereits Folgeerkrankungen des Diabetes auf und ein hoher Anteil der Patienten hatte Begleiterkrankungen die kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen (z. B. Bluthochdruck und erhöhte Lipidwerte) (37).

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

SF-36: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie NN1250-3582 anhand des SF-36 erhoben. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert war in beiden Gruppen gering. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich der Domänen „psychisches Wohlbefinden“ (MWD (SE) [95%-KI]: 0,76 (0,6) [-0,48;1,99]) und „körperliches Wohlbefinden“ (MWD (SE) [95%-KI]: 0,38 (0,5) [-0,66;1,42]). Im Subscore „Körperliche Schmerzen“ waren die mittleren Veränderungen statistisch signifikant voneinander verschieden, so dass bezüglich der körperlichen Schmerzen ein Vorteil für die Insulin degludec-Behandlung gegenüber der Insulin glargin-Behandlung besteht (MWD [95%-KI]: 1,41 [0,12;2,69]; p=0,0320).

Verringerung von Nebenwirkungen

Die Nationale Versorgungsleitlinie nennt als eines der Behandlungsziele bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Minimierung der Nebenwirkungen (9). 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 (93).

Sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien stellen eine potentielle Gefahr für den Patienten dar (9). Laut der VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)-Studie erhöht das Auftreten von Hypoglykämien das Risiko für einen kardiovaskulären Tod um das Vierfache (94). Die Auswirkungen von hypoglykämischen Episoden können vor allem für ältere Patienten schwerwiegend sein. Das Risiko eines Sturzes ist bei Hypoglykämien erhöht (95). 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 Arbeitsplatzes gefährden, beispielsweise bei einem Bus- bzw. LKW-Fahrer, oder einem Außendienstmitarbeiter (96, 97).

Des Weiteren werden „Hypoglykämien (...) insbesondere bei älteren Menschen häufig nicht erkannt oder fehlinterpretiert“ (9). 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 (98).

Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie ist „jede Hypoglykämie… potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013). 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 (9, 27). 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 (9, 99).

Der Blutzucker-Schwellenwert für Hypoglykämien wird von verschiedenen Fachgesellschaften bzw. Behörden unterschiedlich definiert:

- ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l) (EMA) (27) geändert von 2006 EMA guideline von:
  <54,1 mg/dL (3,0 mmol/l) (EMA. CPMP/EWP/1080/00. 2006)
- ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l) (ADA) (38)
- <72 mg/dl (4,0 mmol/l) (CDA) (100)

Die deutschen Fachgesellschaften machen in der Nationalen Versorgungsleitlinie keine Angaben bzgl. eines Schwellenwerts für Hypoglykämien (9). Die Betrachtung von Hypoglykämien soll gemeinsam mit der langfristigen Blutzucker-Senkung erfolgen (67, 101).

Die von Novo Nordisk Pharma GmbH verwendete Definition der „bestätigten Hypoglykämien“ in den klinischen Studien basiert auf der medizinischen Evidenz zu Hypoglykämie-Schwellenwerten 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% (50) 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 Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung (Hypoglycemia Unawareness), wenn Patienten trotz anamnestisch bereits aufgetretener symptomatischer Hypoglykämien (d. h. in Kenntnis der Hypoglykämie-typischen Symptome) angeben, einen subnormal erniedrigten Blutzucker-Spiegel 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 (51) und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien 3-6 fach (52). Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen (50, 53-57).

Für diesen Personenkreis ist es besonders wichtig, Hypoglykämien konsequent zu vermeiden (56, 60), da sie einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien ausgesetzt sind (64). Sowohl das Vorliegen einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung 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 (64, 65). 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 (64). Frühere und wiederholte Hypoglykämieerfahrungen können auch die Ursache für eine erworbene Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung 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 (66). Andererseits stellt der HAAF auch eine maladaptive Reaktion dar (48), da die Störung der Gegenregulierung und die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung das Risiko einer schweren Hypoglykämie mit ihrer Morbidität und potenziellen Mortalität erhöht (64).

Das Phänomen der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ist keineswegs selten; es betrifft 20-25% der Diabetes mellitus Typ 1 und rund 10% der Diabetes mellitus Typ 2 Diabetikerpopulation (57, 64, 102).

Es ist aus klinisch-diabetologischer Sicht daher 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 (50, 53-57).

Wiederholtes Auftreten von nicht schweren Hypoglykämien ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Entwickeln schwerer Hypoglykämien (103). Daher sollen auch nicht schwere Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 möglichst vermieden werden. Somit sieht die Novo Nordisk 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.

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

Bestätigte Hypoglykämien: Die Anzahl der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien (Tag und Nacht) war in beiden Gruppen (Insulin degludec 80,9% und Insulin glargin 82,1%) vergleichbar. Die Rate der bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) war unter der Insulin degludec-Therapie (-18% geringeres Risiko) statistisch signifikant niedriger als unter der Insulin glargin-Therapie (RR [95%-KI]: 0,82 [0,69;0,99]; p=0,0359).

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

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 (42, 43, 103-107). Dem „dead-in-bed"-Syndrom werden ca. 6% aller Todesfälle von Patienten mit Diabetes unter 40 Jahren zugeschrieben (108). Zudem können unbemerkte nächtliche Hypoglykämien die Wahrnehmung für hypoglykämische Ereignisse im Allgemeinen beeinträchtigen (104). Weitere Studien belegen, dass asymptomatische 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 (109). In

einer anderen Studie blieben 83% der mittels CGMS entdeckten hypoglykämischen Episoden von den Patienten unbemerkt (110).

In der Insulin degludec-Gruppe trat bei 39,6% der Patienten eine nächtliche bestätigte Hypoglykämie (von 00:01 bis 05:59 Uhr) während der Beobachtungszeit auf, während in der Insulin glargin-Gruppe nächtliche bestätigte Hypoglykämien bei 47,4% der Patienten beobachtet wurden. Die Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre war im Insulin degludec-Arm geringer als im Insulin glargin-Arm (139 vs. 184). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungen bezüglich der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Insulin degludec (RR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,99]; p=0,0399), dies entspricht einer Reduktion des Risikos für nächtliche Hypoglykämien von 25%.

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 (111).

Das Auftreten von schweren Hypoglykämien war in den Gruppen vergleichbar (4,5% der Patienten in der Insulin degludec-Gruppe, 4,4% in der Insulin glargin-Gruppe). Die Rate an schweren Hypoglykämien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,53;2,34]; p=0,7698). Schwere Hypoglykämien sind bei Patienten mit Typ 2 Diabetes selten (112), so dass ein Unterschied bei schweren Hypoglykämien bei dieser Beobachtungsdauer nicht zu erwarten war.

Gemeinsame Betrachtung von Änderung des HbA_{1c}-Wertes und Hypoglykämien: Bei einer mit Insulin glargin vergleichbaren Blutzuckersenkung (HbA_{1c}; MWD [95%-KI]: 0,08 [-0,05;0,21]) traten unter Insulin degludec signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,82 [0,69;0,99]; p=0,0359) als auch weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,99]; p=0,0399) auf. Der Anteil an Patienten mit mindestens einer nächtlichen bestätigten Hypoglykämie während des Behandlungszeitraumes war im Insulin degludec-Arm (39,6%) geringer als der im Insulin glargin-Arm (47,4%). 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.

Gesamtrate UE: In der Studie NN1250-3582 erfuhren 81,0% der Patienten in der Insulin degludec-Gruppe ein UE, in der Insulin glargin-Gruppe waren es 79,3% der Patienten. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Gesamtrate der UE ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,04 [0,71;1,52]).

SUE: 14,9% der Patienten in der Insulin degludec-Gruppe erlebten ein SUE, in der Insulin glargin-Gruppe waren es 15,9% der Patienten. Bezüglich der SUE gab es keine statistisch

signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Insulin degludec oder Insulin glargin (OR [95%-KI]: 0,87 [0,58;1,30]).

Therapieabbruch aufgrund UE: In der Studie NN1250-3582 brachen 4,1% der Patienten in der Insulin degludec-Gruppe die Therapie aufgrund von UE ab, in der Insulin glargin-Gruppe waren es 3,6% der Patienten. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,14 [0,53;2,43]).

Insgesamt konnten für die UE-Endpunkte keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin festgestellt werden.

Fazit

Die in der RCT NN1250-3582 betrachteten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft ist für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte hoch. Gemäß der 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.

In den Behandlungsgruppen traten während der Behandlungsphase der 52-wöchigen randomisierten kontrollierten Studie 8 Todesfälle in der Insulin degludec-Gruppe und 2 Todesfälle in der Insulin glargin-Gruppe auf. Dieses Verhältnis entspricht der 3:1 Randomisierung und der Unterschied war dementsprechend nicht statistisch signifikant. Für den Endpunkt **Mortalität** ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **kardiovaskuläre Ereignisse** (MACE) zeigten sich in der Insulin degludec- und Insulin glargin-Gruppe 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 die Studie NN1250-3582 einen statistisch signifikanten Vorteil in der Kategorie „Körperliche Schmerzen“. Kein Unterschied konnte in den Gesamtkategorien „psychisches Wohlbefinden“ und „körperliches Wohlbefinden“ dokumentiert werden. Für diesen Endpunkt ist daher ein **geringer Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt).

In der Studie NN1250-3582 war das Auftreten von bestätigten (Tag und Nacht) sowie schweren Hypoglykämien in der Operationalisierung „Patienten mit Ereignis“ vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Bei der Betrachtung „Anzahl der Gesamtereignisse pro 100 Patientenjahre“ zeigten sich unter Insulin degludec statistisch signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien. Eine Behandlung mit Insulin degludec führte – in beiden Operationalisierungen - ebenfalls zu einer relevanten Reduktion des Anteils von Patienten mit nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr). Diese Unterschiede waren

statistisch signifikant. Da die HbA_{1c}-Senkung zu Studienende 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 in Kombination mit Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Die Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit sind in Tabelle 4-58 zur Übersicht aufgeführt.

Tabelle 4-58: 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
Kardiale Ereignisse	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität		
SF-36	**Geringer Zusatznutzen**	**Anhaltspunkt**
Verringerung von Nebenwirkungen		
Hypoglykämien		
bestätigte°	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Hinweis**
nächtliche bestätigte°°	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Hinweis**
schwere	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA_{1c}	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Hinweis**
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE	Kein Zusatznutzen	Hinweis

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
SUE	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Therapieabbruch aufgrund UE	Kein Zusatznutzen	Hinweis
°Tag und Nacht; °°von 00:01 bis 05:59 Uhr		

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie NN1250-3582 handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Studie. In diese Studie wurden auch deutsche Patienten eingeschlossen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten waren weiß (Insulin degludec: 83,2%, Insulin glargin: 81,9%). Daher wird angenommen, dass die demographischen und klinischen Charakteristika der deutschen Studienteilnehmer mit denen der Gesamtpopulation der Studie NN1250-3582 vergleichbar waren.

Rund die Hälfte aller Patienten mit Diabetes mellitus sind in Deutschland in ein DMP eingeschlossen. Ein Vergleich der GKV-Routinedaten 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 (87). Die DMP-Population wird daher als repräsentativ für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland angesehen.

Relevante Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der Studie NN1250-3582 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 (88).

Im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern wurde ein Unterschied in der Geschlechterverteilung und ein höherer HbA_{1c}-Wert bei Patienten in der Studie NN1250-3582 beobachtet.

Die Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zwischen den betrachteten Populationen der Studie NN1250-3582 und des DMP 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 NN1250-3582-Studienteilnehmer ist auf das prädefinierte Einschlusskriterium der unzureichenden Blutzuckerkontrolle der Studie zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Bei DMP-Teilnehmern ist durch die kontinuierliche Betreuung von einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle auszugehen.

Tabelle 4-59: Vergleich der Patientencharakteristika der Studie NN1250-3582 (FAS) und des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK

Patienten-charakteristikum	**NN1250-3582**		**DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK[a]**
	IDeg	**IGlar**	
N	744	248	152.593[b]
Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	59,2 (9,1)	58,1 (10,0)	64,25
Geschlecht w / m (%)	45,6/54,4	46,4/53,6	51,0 / 49,0
HbA_{1c} (%) Mittelwert (SD)	8,3 (0,8)	8,4 (0,9)	7,22
BMI (kg/m2) Mittelwert (SD)	32,3 (4,7)	31,9 (4,5)	31,15

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

In der Studie NN1250-3582 wurden Insulin degludec und Insulin glargin entsprechend der deutschen Fachinformation angewendet. Die Vorteile durch eine Therapie mit Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Insulin aspart±Metformin±Pioglitazon sind somit ebenfalls für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu erwarten.

Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu überprüfen, wurde außerdem die Datenbank der zugelassenen Begleitmedikationen der Studie herangezogen. Patienten des FAS, die mindestens ein in Deutschland nicht zugelassenes OAD erhielten, bzw. die entsprechend zugelassene Dosis überschritten, gelten im Rahmen der Nutzenbewertung als nicht zulassungskonform. In der Studie NN1250-3582 waren dies lediglich 101 Patienten (10,2%), gegenüber 89,8% zulassungskonformer Population.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie NN1250-3582 können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Die Vorteile von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD sind somit ebenfalls für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu erwarten. Diese beinhalten eine bedeutsame Reduktion von bestätigten (Tag und Nacht) sowie bestätigten nächtlichen Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) bei vergleichbarer, guter HbA_{1c}-Senkung, eine

geringere Beeinträchtigung der Lebensqualität durch körperliche Schmerzen 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 4-60: 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 Therapie Insulin in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne orale 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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

RCT NN1250-3582 (BEGIN® BB T2D)

- Studienbericht (37, 77)
- Publikation (72)
- Studienregistereinträge (73), (74, 75), (76)

4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (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. N Engl J Med. 2012;367(4):319-28. Epub 2012/06/13.
5. 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 33a. 2013.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschlusse 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. 2010;103:2422.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie - Einfügung eines Abschnitts I und Neubildung einer Anlage 10 der Arzneimittel-Richtlinie 2006 [7.3.2014]; Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinanaloga_TrG.pdf.
9. 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/20132013 20.01.2014. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf.
10. IMS Health. IMS® Disease Analyzer - Analysen für Value Dossier Basalinsulin. Datenstand 10/2013. 2013.
11. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba® (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 2013.
12. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba® (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2013.
13. 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").
14. 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").
15. 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").
16. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Humalog® (Insulin lispro) - 100 E/ml Injektionslösung in Durchstechflasche, Patrone, Kwikpen (Stand: April 2012)2012

16.12.2013. Available from: http://www.fachinfo.de (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Humalog").
17. Novo Nordisk. Fachinformation NovoRapid® (Insulin aspart) - 100 E/ml Injektionslösung in einer Patrone, 100 E/ml Injektionslösung in einem Fertigpen(Stand: Juli 2012)2012 16.12.2013. Available from: http://www.fachinfo.de (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "NovoRapid").
18. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Apidra® (Insulin glulisin) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: November 2012)2012 16.12.2013. Available from: http://www.fachinfo.de (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Apidra").
19. 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").
20. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl® (Glimepirid) (Stand Oktober 2013)2013 13.03.2014. Available from: http://www.fachinfo.de (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Glimepirid").
21. MSD. Fachinformation Januvia® (Sitagliptin) 25/50/100 mg Filmtabletten (Stand: Juli 2013)2013 13.12.2013. Available from: http://www.fachinfo.de.
22. 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.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 2009 17.01.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
24. 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.
25. 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.
26. 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 - Sitagliptin2013 17.01.2014. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
27. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (14.05.2012)2012 20.01.2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2013 06.02.2014. Available from:

http://www.g-ba.de/downloads/92-975-207/Dapagliflozin_Nutzenbewertung_IQWiG-35a.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.20132013 29.01.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesauschusses - zuletzt geändert am 18.April 2013 - veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 25.11.2013 B2 - in Kraft getreten am 26.November 20132013 10.03.2014. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
31. 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.
32. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. Jama. 2007;298(10):1189-95. Epub 2007/09/13.
33. 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. The British Medical Journal. 2000;321(7258):405-12. Epub 2000/08/11.
34. 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.
35. 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. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86. Epub 1993/09/30.
36. 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. IQWiG-Berichte Jahr: 2005 Nr 3 [Internet]. 2005 13.12.2013. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.
37. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3582, A 52-week Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre, Multinational Treat-to-target Trial Comparing Efficacy and Safety of NN1250 and Insulin Glargine both Administered Once Daily in a Basal-bolus Regimen with Insulin Aspart as Mealtime Insulin ± Treatment with Metformin, ± Pioglitazone in Subjects with Type 2 Diabetes Currently Treated with Insulin Qualifying for Intensified Treatment. 2011.
38. 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.
39. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. Diabet Med. 1993;10(3):238-45. Epub 1993/04/01.
40. 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.
41. Snell-Bergeon JK, Wadwa RP. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. Diabetes Technol Ther. 2012;14 Suppl 1:S51-8. Epub 2012/06/08.

42. Bendtson I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Danish medical bulletin. 1995;42(3):269-84. Epub 1995/06/01.
43. 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 medicin. 1996;13(9):794-9. Epub 1996/09/01.
44. 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.
45. 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.
46. Sovik O, Thordarson H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. Diabetes Care. 1999;22 Suppl 2:B40-2. Epub 1999/03/31.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1, Abschlussbericht. Verion 1.0. Stand: 18.02.2010. IQWiG-Berichte – Jahr: 2010 Nr 70 [Internet]. 2010 13.12.2013. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
48. 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. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(5):1845-59. Epub 2013/04/17.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V2012 15.10.2013. Available from: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.
50. 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.
51. Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. Primary care diabetes. 2009;3(3):131-9. Epub 2009/09/29.
52. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2008;25(4):501-4. Epub 2008/04/05.
53. 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.
54. 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. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):709-28. Epub 2008/12/18.
55. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? Diabetologia. 2009;52(1):31-4. Epub 2008/11/20.
56. 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. Ann Intern Med. 2001;134(9 Pt 1):729-36. Epub 2001/05/01.
57. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2003;19(3):232-40. Epub 2003/06/06.

58. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? Diabetologia. 2009;52(1):35-7. Epub 2008/11/20.
59. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care. 2003;26(6):1902-12. Epub 2003/05/27.
60. DDG. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft zur ICD-Kodierung bei Hypoglykämie, Diabetesentgleisungen, multikausalen Bedingungen von Diabetesmanifestationen/-komplikationen. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahmen/browse/1.html [22.1.2014]. 2012.
61. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2008;25(3):245-54. Epub 2008/01/25.
62. 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.
63. 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.
64. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Real-world patient-reported rates of non-severe hypoglycaemic events in Germany. Exp Clin Endocrinol Diab. 2014;122:1-6.
65. Heller SR. Hypoglycaemia: Its pathophysiology in insulin treated diabetes and hypoglycaemia unawareness. Br J Diabetes Vasc Dis. 2011;11(Suppl. 1):6-9.
66. 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.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 22008 15.10.2013. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
68. 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.
69. Nerenz DR, Repasky DP, Whitehouse FW, Kahkonen DM. Ongoing assessment of health status in patients with diabetes mellitus. Med Care. 1992;30(5 Suppl):MS112-24. Epub 1992/05/01.
70. Rubin DB. Inference and missing data. Biometrika. 1976;63(3):581-92.
71. Novo Nordisk. Common Technical Document Summaries: Insulin degludec (IDeg) 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. 2011.
72. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Munoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012;379(9825):1498-507. Epub 2012/04/24.
73. Clinicaltrials.gov. NCT00972283 - Titel: Comparison of NN1250 With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart With/Without Metformin and With/Without Pioglitazone in Type 2 Diabetes (BEGIN™)2013 10.03.2014. Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00972283.
74. EU-CTR. 2009-015816-17 - Titel: An extension trial to NN1250-3582 comparing safety and efficacy of NN1250 and insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin ± OADs in type 2 diabetes0000 10.03.2014. Available from:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015816-17.
75. EU-CTR. 2008-005777-35 - Titel: 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 treatment0000 10.03.2014. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005777-35.
76. ICTRP. EUCTR2008-005777-35-DE - Titel: 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 treatment2013 10.03.2014. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005777-35-DE.
77. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3667, An Extension Trial to NN1250-3582 Comparing Safety and Efficacy of NN1250 and Insulin Glargine, both with Insulin Aspart as Meal-time Insulin ± OADs in Type 2 Diabetes. 2012.
78. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Draft guidance.2008 06.03.2014. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf.
79. Zahn JD. Analysis: desirable attributes of insulin injection pens that drive patient preference and compliance. J Diabetes Sci Technol. 2011;5(5):1210-1. Epub 2011/10/27.
80. 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.
81. Pfützner A, Reimer T, Hohberg C, Frokjaer LP, Jorgensen C. Prefilled insulin device with reduced injection force: patient perception and accuracy. Curr Med Res Opin. 2008;24(9):2545-9. Epub 2008/08/05.
82. Reimer T, Hohberg C, Pfutzner AH, Jorgensen C, Jensen KH, Pfutzner 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. Clin Ther. 2008;30(12):2252-62. Epub 2009/01/27.
83. IMS Health DPM. Development of the German Insulin Market - Monthly Report Feb 2014. 2014.
84. 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.
85. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim S, . H., Gratzer 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).
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie - Einfügung eines Abschnitts I und Neubildung einer Anlage 10 der Arzneimittel-Richtlinie. Vom 18. Juli/ 19. September 20062006 04.03.2014. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinanaloga_TrG.pdf.

87. Graf C, Walter U, Marschall U. Nutzenbewertung der DMP Diabetes mellitus. Gesundheits- und Sozialpolitik. 2008(1-2):73-84.
88. 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.
89. 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.
90. 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).
91. 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.
92. 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.
93. 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. Diabet Med. 2005;22(6):749-55. Epub 2005/05/25.
94. 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.
95. 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.
96. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 20142014 17.03.2014. Available from: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2014_kl.pdf.
97. Ebert O. Kaum Verbote – aber arbeitsmedizinische Vorschriften. Diabetes-Journal. 2009;58(5):38-43.
98. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2003;111(7):405-14. Epub 2003/11/14.
99. 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.
100. Clayton D, Woo V, Yale J-F. Clinical Practice Guidelines Hypoglycemia. Canadian Journal of Diabetes. 2013;37:S69-S71.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-049. 2013.
102. 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.
103. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. Diabetes. 2008;57(12):3169-76. Epub 2008/11/27.

104. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. Endocrine Practice. 2003;9(6):530-43.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17.02.2014
Zeitsegment	1947 to 2014 February 14
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (113)

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) without Revisions
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17.02.2014
Zeitsegment	1946 to February Week 1 2014
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (113)

#	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), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

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

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

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

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

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche für weitere Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

Es wurden keine Dokumente im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche für weitere Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00611884	Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611884	Dauer zu kurz
(2)	NCT01865305	Comparison of Explorative Formulation of Insulin Degludec and Insulin Aspart Co-formulation Versus Explorative Formulation of Insulin Degludec and Insulin Aspart Separately Compared With Biphasic Insulin Aspart 30 in Male Subjects With Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865305	Dauer zu kurz
(3)	NCT00612040	Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612040	Andere Population
(4)	NCT01336023	Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336023	Kein Vergleich zur ZVT
(5)	NCT00982644	Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982644	Andere Intervention
(6)	NCT01392573	A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392573	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(7)	NCT01849289	A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin naÃ¯ve Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849289	Andere Intervention
(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)	NCT01006291	Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:21.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006291	Andere Intervention
(10)	NCT01868568	Comparison of IDegAsp (Inclusive Three Explorative Formulations) With Insulin Degludec and Insulin Aspart Separately Injected in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868568	Andere Population
(11)	NCT01713530	A 26-week Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart BID and Insulin Degludec OD Plus Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Basal Insulin in Need of Treatment Intensification With Mealtime Insulin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713530	Kein Vergleich zur ZVT
(12)	NCT01326026	Comparing the Efficacy and Safety of NN1250 Once Daily When Titrated Using 2 Different Algorithms in Insulin naÃ¯ve Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326026	Andere Intervention, kein Vergleich zur ZVT (beide Arme Insulin degludec)
(13)	NCT01364428	Comparison of Two Insulin Degludec Formulations in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364428	Dauer zu kurz
(14)	NCT01173926	Comparison of the Effect of NN5401 With the Effect of NN1250 and Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173926	Andere Population
(15)	NCT01135927	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135927	Andere Population
(16)	NCT00964964	A Trial Assessing Changes in Blood Sugar and the Number of Periods Where Supplementation of Carbohydrate is Needed to Treat Low Blood Sugar, During Two Different Treatment Regimens of NN1250 in Type 1 Diabetics. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964964	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(17)	NCT01880736	A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Flexible vs. Fixed Dosing and Simple vs. Stepwise Titration With Once Daily Insulin Degludec in Inadequately Treated Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880736	Kein Vergleich zur ZVT (alle Arme Insulin degludec)
(18)	NCT01865292	Comparing the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Explorative Formulation of Insulin Degludec With Insulin Glargine in Subjects With Type 1 and Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865292	Dauer zu kurz
(19)	NCT01467414	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467414	Keine RCT, Dauer zu kurz, andere Population (Asiaten)
(20)	NCT01865279	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Explorative Formulation of Insulin Degludec. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865279	Dauer zu kurz
(21)	NCT01076634	Comparison of Two NN1250 Formulations in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076634	Andere Population
(22)	NCT01952145	A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952145	Andere Intervention
(23)	NCT00992537	Comparison of the Effect of NN5401 With the Effect of NN1250 and Insulin Aspart in Type 1 Diabetics. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992537	Andere Population
(24)	NCT01154881	A Trial Evaluating the Blood Glucose-lowering Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154881	Dauer zu kurz
(25)	NCT01059799	Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059799	Andere Intervention
(26)	NCT01079234	Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01079234	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(27)	NCT01959529	A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959529	Keine Ergebnisse verfügbar
(28)	NCT01135992	Switching From Insulin Glargine to Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (BEGINâ„¢). clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135992	Dauer zu kurz
(29)	NCT01618162	The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide as add-on Therapy in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sulphonylurea With or Without Metformin Therapy. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162	Andere Intervention
(30)	NCT01676116	The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist and OAD Therapy. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676116	Andere Intervention
(31)	NCT01076647	Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076647	Andere Intervention
(32)	NCT01068665	Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068665	Andere Intervention
(33)	NCT01068678	Comparison of NN1250 With Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068678	Andere Intervention
(34)	NCT01134224	A Trial Investigating the Effect of NN5401 in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134224	Dauer zu kurz
(35)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046110	Andere Intervention
(36)	NCT01043510	The Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes of Different Race and/or Ethnic Origin. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01043510	Dauer zu kurz
(37)	NCT01865318	Investigation of Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulation of Insulin Degludec in Male Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865318	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(38)	NCT01868529	Comparison of Insulin Degludec With Insulin Glargine in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868529	Andere Population
(39)	NCT01916174	A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Two Insulin Degludec/Liraglutide Formulations, B5 and V2 in Healthy Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01916174	Dauer zu kurz
(40)	NCT01190956	Comparison of NN1250 Plus Insulin Aspart With Insulin Detemir Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes: An Extension Trial to NN1250-3585. clinicaltrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190956	Andere Population
(41)	NCT01569841	A Trial Comparing the Efficacy of Insulin Degludec With Insulin Glargine on Glycaemic Control Using Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569841	Andere Population
(42)	NCT01664247	The Effect of Insulin Degludec in Combination With Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664247	Andere Intervention
(43)	NCT01570751	A Trial Comparing the Efficacy, Patient-reported Outcomes and Safety of Insulin Degludec 200 U/mL vs Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Requiring High-dose Insulin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570751	Dauer zu kurz
(44)	NCT01074268	Comparison of NN1250 Plus Insulin Aspart With Insulin Detemir Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074268	Andere Population
(45)	NCT00982228	Comparison of NN1250 Plus Insulin Aspart With Insulin Glargine Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982228	Andere Population
(46)	NCT00964418	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Young and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964418	Andere Population
(47)	NCT01114542	A Trial Evaluating the Effect of NN1250 at Steady State Conditions in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114542	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(48)	NCT01030926	A Trial Investigating the Concentration in the Blood of NN1250 in Children, Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030926	Andere Population
(49)	NCT00961324	A Trial Investigating the Within-subject Variability of NN1250 in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961324	Andere Population
(50)	NCT01513590	A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart and BIAsp 30 in Insulin naÃ¯ve Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513590	Andere Intervention
(51)	NCT01002768	Comparison of Hypoglycaemic Response Between NN1250 and Insulin Glargine in Type 1 Diabetics. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002768	Andere Population
(52)	NCT01704417	A Trial Comparing the Effect of Exercise on Blood Glucose in Subjects With Type 1 Diabetes, Who Are Treated With Either Insulin Degludec or Insulin Glargine. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704417	Andere Population
(53)	NCT00993096	Investigation of the Response Relationship of NN5401 in Type 1 Diabetics. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993096	Andere Population
(54)	NCT00614055	Comparison of Two NN5401 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614055	Dauer zu kurz
(55)	NCT00613951	Comparison of Two NN5401 Formulations Versus Biphasic Insulin Aspart 30, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613951	Dauer zu kurz
(56)	NCT01590836	A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN5401 in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590836	Andere Population
(57)	NCT01388361	Comparison of the Efficacy and Safety of Two Intensification Strategies in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388361	Kein Vergleich zur ZVT

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(58)	NCT01272193	Comparison of NN5401 With Insulin Glargine in Insulin Naive Subjets With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272193	Andere Intervention
(59)	NCT01174303	A Trial Investigating the Exposure of NN5401 in Young Adults and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174303	Andere Population
(60)	NCT01814137	A Randomised Trial Comparing Efficacy and Safety After Intensification With Either Insulin Aspart Once Daily as add-on or Changing to Basal Bolus Treatment With Insulin Degludec and Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Previously Treated With Insulin Degludec/Insulin Aspart Twice Daily. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814137	Kein Vergleich zur ZVT
(61)	NCT00842361	Comparison of NN5401 Versus Biphasic Insulin Aspart 30 on a Twice Daily Regimen in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842361	Dauer zu kurz
(62)	NCT01138488	A Trial Investigating the Total Exposure of NN5401 in Children, Adolescents and Adult Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138488	Andere Population
(63)	NCT01006057	A Trial Investigating the NN1250 Concentration-time Curve in Subjects With Various Degrees of Renal Impairment and in Subjects With Normal Renal Function. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006057	Dauer zu kurz
(64)	NCT01868555	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Two IDegAsp (One Explorative) Preparations and Two Insulin Degludec (One Explorative) Preparations in Japanese Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868555	Dauer zu kurz
(65)	NCT00966368	Comparison of Two NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966368	Dauer zu kurz
(66)	NCT01865331	Safety, Tolerability and Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulations of Insulin Degludec and IDegAsp 50 in Healthy Japanese Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865331	Dauer zu kurz

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(67)	NCT00976326	A Trial Investigating the Pharmacokinetic (Mode of Action in the Body) and Safety Profiles of NN1250 (Insulin Degludec) in Subjects With Various Degrees of Impaired Liver Function and in Subjects With Normal Liver Function. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976326	Dauer zu kurz
(68)	NCT01868581	Bioequivalence Between Two Explorative Insulin Degludec Formulations and Between Two Explorative IDegAsp Formulations in Healthy Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868581	Dauer zu kurz
(69)	NCT01193387	Comparison of Two Identical NN1250 Formulations in Healthy Volunteers. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193387	Dauer zu kurz
(70)	NCT01319240	Safety and Tolerability of Insulin Degludec/Liraglutide (A3) in Healthy Subjects. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319240	Dauer zu kurz
(71)	NCT01059812	A Pan Asian Trial Comparing Efficacy and Safety of NN5401 and Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059812	Andere Intervention
(72)	NCT01045447	Comparison of NN5401 With Insulin Glargine, Both in Combination With Oral Antidiabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045447	Andere Intervention
(73)	NCT01009580	Comparison of NN5401 With Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009580	Andere Intervention
(74)	NCT01437592	Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Healthy Chinese Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437592	Dauer zu kurz
(75)	NCT01151072	A Trial Comparing the Effect of NN1250 After Different Routes of Injection in Healthy Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151072	Dauer zu kurz
(76)	NCT01051102	Effect of NN5401 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051102	Andere Population
(77)	NCT01365507	Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Insulin-naÃ¯ve 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

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(78)	NCT01680341	Comparison of the Efficacy and Safety of Two Different Dose Adjustment Regimens for Insulin Degludec/Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Previously Treated With Insulin Glargine. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680341	Andere Intervention
(79)	NCT01773798	A Trial Investigating the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Insulin Degludec/Insulin Aspart 15 in Subjects With Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773798	Andere Population
(80)	NCT00983021	Safety and Tolerability of NN9068 in Healthy Male Volunteers. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983021	Dauer zu kurz
(81)	NCT01125553	A Comparison Between Two Formulations of NN5401 in Healthy Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125553	Dauer zu kurz
(82)	NCT01623375	A Trial Investigating the Absolute Bioavailability of Insulin Degludec in Healthy Subjects. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623375	Dauer zu kurz
(83)	NCT00978627	Comparison of NN5401 Plus Insulin Aspart With Insulin Detemir Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978627	Andere Population
(84)	NCT01045707	Comparison of NN5401 Versus Insulin Glargine, Both Combined With Metformin Treatment, in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045707	Andere Intervention
(85)	NCT02030600	A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, Both in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030600	Andere Intervention
(86)	NCT02033889	A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889	Andere Intervention
(87)	NCT02034513	A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, Both With Insulin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034513	Andere Population
EU-CTR			

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(88)	2011-002949-35	This trial is a randomized, single-centre, double-blind, two-period cross-over glucose clamp trial to test for bioequivalence between two SIBA (IDeg) formulations in healthy subjects. This trial.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002949-35	Dauer zu kurz
(89)	2007-002474-60	A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, treat-to-target, parallel group trial comparing SIBA (D) once daily + NovoRapid®, SIBA (E) once daily + NovoRapid® and insulin glargine once daily + No.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002474-60	Dauer zu kurz, andere Population
(90)	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
(91)	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
(92)	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
(93)	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
(94)	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

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(95)	2010-021560-15	A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021560-15	Andere Intervention
(96)	2008-005776-27	A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combinatio.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005776-27	Andere Intervention
(97)	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
(98)	2008-005771-10	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005771-10	Andere Intervention
(99)	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
(100)	2009-010662-28	A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010662-28	Andere Intervention
(101)	2009-015754-38	An extension trial to NN1250-3579 comparing safety and efficacy of NN1250 plus OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015754-38	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(102)	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
(103)	2010-022337-29	A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022337-29	Andere Intervention
(104)	2011-002336-72	A 26-weeks randomised, parallel two-arm, double-blind, multi-centre, multinational, treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide with insulin degludec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:21.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002336-72	Andere Intervention
(105)	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
(106)	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
(107)	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

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(108)	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
(109)	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
(110)	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
(111)	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
(112)	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	Kein Vergleich zur ZVT
(113)	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	Kein Vergleich zur ZVT
(114)	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

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(115)	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
(116)	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
(117)	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
(118)	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
(119)	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
(120)	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
(121)	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

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(122)	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
(123)	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
(124)	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
(125)	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
(126)	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:19.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002414-39	Andere Intervention
(127)	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

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(128)	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
(129)	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	Andere Intervention
(130)	2013-002878-47	A trial comparing sequential addition of insulin aspart versus further dose increase with insulin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 26.02.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002878-47	Andere Intervention
(131)	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
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
(132)	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
(133)	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
(134)	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:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(135)	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	Kein Vergleich zur ZVT
(136)	2010-022337-29 - 4036935	A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum:21.02.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Andere Intervention
(137)	2009-016779-31 - 4036012	A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties ofNN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type1 Diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum:21.02.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Andere Population
(138)	2010-021560-15 - 4037035	A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum:21.02.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Andere Intervention
ICTRP Search Portal			
(139)	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
(140)	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
(141)	JPRN-UMIN000012358	Study of the efficacy and safety of insulin degludec who treating with basal insulin glargine or insulin detemir in type 1 diabetes with the Basal-Bolus Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:21.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012358	andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(142)	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
(143)	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
(144)	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
(145)	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 berichtet
(146)	JPRN-UMIN000011827	Insulin Deguldec versus Glargine Once in Tochigi . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011827	Andere Intervention
(147)	JPRN-UMIN000011550	Efficacy and safety of insulin degludec in Japanese type 2 diabetes . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011550	Keine RCT
(148)	JPRN-UMIN000011567	The efficancy of a new long-acting insulin degludec in patient with diabetes . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011567	Keine Ergebnisse verfügbar
(149)	NCT01916174	A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Two Insulin Degludec/Liraglutide Formulations, B5 and V2 in Healthy Subjects . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01916174	Dauer zu kurz
(150)	JPRN-UMIN000011333	The efficacy of insulin degludec on plasma glucose control in diabetes mellitus . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011333	Keine RCT
(151)	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:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01880736	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(152)	JPRN-UMIN000010893	Investigation of the usefulness of insulin degludec in patients with type 1 diabetes . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010893	Andere Population
(153)	JPRN-UMIN000010885	Investigation of efficacy and safety of basal supported oral therapy by alternate-day insulin degludec injection . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010885	Andere Intervention
(154)	JPRN-UMIN000010847	Comparison of Insulin degludec vs. Insulin glargine using continuous glucose monitoring (CGM): Crossover study . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010847	Dauer zu kurz
(155)	NCT01868529	Comparison of Insulin Degludec With Insulin Glargine in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01868529	Andere Population
(156)	NCT01865279	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Explorative Formulation of Insulin Degludec . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01865279	Dauer zu kurz
(157)	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:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01865292	Dauer zu kurz
(158)	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:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01865305	Dauer zu kurz
(159)	NCT01865318	Investigation of Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulation of Insulin Degludec in Male Subjects With Type 1 Diabetes . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01865318	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(160)	NCT01865331	Safety, Tolerability and Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Explorative Formulations of Insulin Degludec and IDegAsp 50 in Healthy Japanese Subjects . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01865331	Dauer zu kurz
(161)	JPRN-UMIN000010715	Comparison of insulin glargine and insulin degludec in type 2 diabetes by continuous glucose monitoring system . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010715	Dauer zu kurz
(162)	NCT01849289	A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01849289	Andere Intervention
(163)	JPRN-UMIN000010634	Study for the efficacy and appropriate dosing of insulin degludec, an ultra long-acting insulin, in patients with type 1 diabetes . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010634	Andere Population
(164)	JPRN-UMIN000010518	Comparison of ultralongacting insulin, glarugine and degludec in type 2 diabetes under basal-bolus insulin treatment . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010518	Dauer zu kurz
(165)	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. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01835431	Andere Population
(166)	JPRN-UMIN000010474	Effect of Insulin Degludec versus twice-daily administration of basal insulin in type 1 diabetes assessed by continuous glucose monitoring system . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010474	Andere Population
(167)	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:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-004413-14-HU	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(168)	JPRN-UMIN000010447	Comparison of ultralongacting insulin, glargine and degludec in type2 diabetes . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010447	Keine Ergebnisse verfügbar
(169)	JPRN-UMIN000010248	Effects of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in basal-bolus treatment in type 2 diabetes assessed by continuous glucose monitoring system . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010248	Keine RCT
(170)	JPRN-UMIN000009627	The comparison of blood glucose profile of diabetic patients who change Insulin Glargine to Insulin Degludec as basal insulin. . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009627	Keine RCT
(171)	JPRN-UMIN000009965	Investigation of the difference among long acting insulin products in type 1 diabetes . ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009965	Andere Population
(172)	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. 2012 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01713530	Kein Vergleich zur ZVT
(173)	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. 2012 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01704417	Andere Population
(174)	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. 2012 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000209-63-SK	Andere Intervention
(175)	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:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004665-32-GB	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(176)	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. 2012 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000373-23-DE	Kein Vergleich zur ZVT
(177)	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. 2012 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000140-97-DE	Andere Intervention
(178)	NCT01590836	A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN5401 in Subjects With Type 1 Diabetes . ICTRP. 2012 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01590836	Andere Population
(179)	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. 2012 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01570751	Dauer zu kurz
(180)	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. 2012 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569841	Andere Population
(181)	NCT01467414	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2011 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01467414	Keine RCT
(182)	EUCTR2011-003148-39-NL	A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus . ICTRP. 2011 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003148-39-NL	Andere Population
(183)	NCT01437592	Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Healthy Chinese Subjects . ICTRP. 2011 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01437592	Andere Population (Gesunde)
(184)	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. 2011 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001712-61-DE	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(185)	NCT01392573	A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2011 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01392573	Andere Intervention
(186)	NCT01364428	Comparison of Two Insulin Degludec Formulations in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2011 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01364428	Andere Intervention
(187)	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. 2011 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001493-25-CZ	Kein Vergleich zur ZVT
(188)	NCT01319240	Safety and Tolerability of Insulin Degludec/Liraglutide (A3) in Healthy Subjects . ICTRP. 2011 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01319240	Dauer zu kurz
(189)	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. 2011 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022304-50-HU	Andere Intervention
(190)	EUCTR2010-021560-15-GB	A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension - DUAL I . ICTRP. 2011 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021560-15-GB	Andere Intervention
(191)	EUCTR2009-017814-56-PL	A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart once daily (OD) and insulin glargine OD both in combination with metformin in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic drugs (OADs) - BOOST™ : START 2 . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017814-56-PL	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(192)	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. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022337-29-DE	Andere Intervention
(193)	NCT01193387	Comparison of Two Identical NN1250 Formulations in Healthy Volunteers . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01193387	Andere Population (Gesunde)
(194)	NCT01174303	A Trial Investigating the Exposure of NN5401 in Young Adults and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01174303	Andere Population
(195)	NCT01173926	Comparison of the Effect of NN5401 With the Effect of NN1250 and Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01173926	Andere Population
(196)	NCT01154881	A Trial Evaluating the Blood Glucose-lowering Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01154881	Dauer zu kurz
(197)	NCT01151072	A Trial Comparing the Effect of NN1250 After Different Routes of Injection in Healthy Subjects . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01151072	Andere Population
(198)	NCT01135992	Switching From Insulin Glargine to Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (BEGIN™) . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01135992	Dauer zu kurz
(199)	NCT01135927	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01135927	Andere Population
(200)	NCT01134224	A Trial Investigating the Effect of NN5401 in Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01134224	Dauer zu kurz

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(201)	NCT01125553	A Comparison Between Two Formulations of NN5401 in Healthy Subjects . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01125553	Andere Population (Gesunde)
(202)	NCT01114542	A Trial Evaluating the Effect of NN1250 at Steady State Conditions in Subjects With Type 1 Diabetes . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01114542	Andere Population
(203)	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. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015839-33-ES	Andere Intervention
(204)	EUCTR2009-015816-17-IE	An extension trial to NN1250-3582 comparing safety and efficacy of NN1250 and insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin ± OADs in type 2 diabetes - BEGIN™: BB . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015816-17-IE	Keine Ergebnisse verfügbar
(205)	NCT01076634	Comparison of Two NN1250 Formulations in Subjects With Type 1 Diabetes . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01076634	Andere Population
(206)	EUCTR2009-015754-38-FR	An extension trial to NN1250-3579 comparing safety and efficacy of NN1250 plus OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes - BEGIN™: ONCE LONG . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015754-38-FR	Andere Intervention
(207)	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. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015755-24-FR	Andere Population
(208)	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. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015721-36-FI	Andere Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(209)	NCT01059799	Comparison of NN1250 Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01059799	Andere Intervention
(210)	EUCTR2009-016779-31-DE	A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016779-31-DE	Andere Population
(211)	NCT01051102	Effect of NN5401 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01051102	Andere Population
(212)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01046110	Andere Intervention
(213)	NCT01043510	The Effect of NN1250 in Subjects With Type 2 Diabetes of Different Race and/or Ethnic Origin . ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01043510	Dauer zu kurz
(214)	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. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012923-27-NO	Andere Population
(215)	EUCTR2009-010662-28-IE	A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010662-28-IE	Andere Intervention
(216)	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. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011398-33-CZ	Andere Intervention
(217)	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. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01006057	Dauer zu kurz

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(218)	NCT01002768	Comparison of Hypoglycaemic Response Between NN1250 and Insulin Glargine in Type 1 Diabetics . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01002768	Andere Population
(219)	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. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013412-13-GB	Andere Population
(220)	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. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011399-31-NL	Andere Intervention
(221)	NCT00992537	Comparison of the Effect of NN5401 With the Effect of NN1250 and Insulin Aspart in Type 1 Diabetics . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00992537	Andere Population
(222)	NCT00993096	Investigation of the Response Relationship of NN5401 in Type 1 Diabetics . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00993096	Andere Population
(223)	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. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011672-29-FI	Andere Population
(224)	NCT00983021	Safety and Tolerability of NN9068 in Healthy Male Volunteers . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00983021	Dauer zu kurz
(225)	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. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00976326	Dauer zu kurz
(226)	NCT00966368	Comparison of Two NN1250 Formulations in Healthy Volunteers . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00966368	Dauer zu kurz

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(227)	NCT00964418	A Trial Investigating the Effect of NN1250 in Young and Elderly Subjects With Type 1 Diabetes . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00964418	Andere Population
(228)	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. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00964964	Andere Population
(229)	NCT00961324	A Trial Investigating the Within-subject Variability of NN1250 in Subjects With Type 1 Diabetes . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00961324	Andere Population
(230)	EUCTR2008-008306-43-DE	A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-008306-43-DE	Andere Population
(231)	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. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005767-34-SE	Andere Intervention
(232)	EUCTR2009-011271-78-AT	A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011271-78-AT	Andere Intervention
(233)	EUCTR2008-005771-10-GB	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 . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005771-10-GB	Andere Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(234)	EUCTR2008-005769-71-GB	A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, two-arm, parallel, randomised, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) once daily plus meal-time insulin aspart for the remaining meals vs. basal-bolus treatment with insulin detemir plus meal-time insulin aspart in subjects with type 1 diabetes . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005769-71-GB	Andere Population
(235)	EUCTR2008-005768-15-SE	A 26-week, randomised, open-labelled, two-arm, parallel-group, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) twice daily (BID) with biphasic insulin aspart (BIAsp) 30 BID, with or without metformin, with or without DPP-4 inhibitor, with or without pioglitazone in subjects with type 2 diabetes in inadequate glycaemic control on once or twice daily premixed or self-mixed insulin regimen with or without OADs . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005768-15-SE	Andere Intervention
(236)	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. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005774-13-GB	Andere Population
(237)	EUCTR2008-005776-27-CZ	A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005776-27-CZ	Andere Intervention
(238)	NCT00841087	Comparison of NN1250 Versus Insulin Detemir, Both Combined With Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes . ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00841087	Andere Population
(239)	NCT00611884	Comparison of Two NN1250 Formulations Versus Insulin Glargine, All in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2008 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00611884	Dauer zu kurz

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(240)	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. 2007 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-002476-33-ES	Dauer zu kurz
(241)	EUCTR2007-002462-35-DE	No Public Title. ICTRP. 2007 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx	Dauer zu kurz
(242)	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. 2007 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-002474-60-DE	Andere Population
(243)	EUCTR2007-000497-23-GB	Do sulphponylureas preserve cortical function during hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and hypoglycaemia unawareness? - Do Sulphonylureas preserve cortical function during hypoglycaemia? . ICTRP. 2007 [Zugriffsdatum:19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-000497-23-GB	Andere Population
(244)	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: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002878-47-ES	Andere Intervention
(245)	EUCTR2013-004631-77-AT	Exercise and blood glucose levels in patients with type I Diabetes ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004631-77-AT	Andere Population
(246)	NCT00842361	Comparison of NN5401 Versus Biphasic Insulin Aspart 30 on a Twice Daily Regimen in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2009 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00842361	Dauer zu kurz

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
(247)	NCT01059812	A Pan Asian Trial Comparing Efficacy and Safety of NN5401 and Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2010 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01059812	Andere Intervention
(248)	NCT01272193	Comparison of NN5401 With Insulin Glargine in Insulin Naive Subjets With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2011 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01272193	Andere Intervention
(249)	NCT01984372	Post-marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Long-term Use With Tresiba®. ICTRP. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01984372	Keine RCT
(250)	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: 19.02.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02030600	Andere Intervention
(251)	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: 19.02.2014]. 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 4-61 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 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3582

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit und Sicherheit von IDeg einmal täglich in einem Basal-Bolus System in Kombination mit IAsp als Mahlzeiten Insulin mit/ohne Metformin und/oder Pioglitazon an Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III-Studie, 52-wöchig, randomisiert, kontrolliert, offen, multizentrisch, multinational, parallel, Treat-to-Target-Studie (Zuteilungsverhältnis 3:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	· Korrektur des Hauptausschlusskriteriums (Anpassung an Kriterium 3): ~~Off-label use of any concomitant medication, including OADs to be continued in the trial~~ *Contraindications or restrictions (according to approved labelling or local practice) to use of the concomitant anti-diabetic medication allowed in the trial (in the last 3 months prior to randomisation)* · Die Anforderung die Packungsbeilage an alle Studienteilnehmer zu verteilen wurde entfernt (die Studienteilnehmer erhalten Gebrauchsanleitung für die Studienmedikation und die Sicherheitsinformation mit der Einverständniserklärung) · Informationen zu Verhütungsmaßnahmen in der Einverständniserklärung wurden geändert, da Insulin degludec kein signifikantes Risiko für eine Wirkstoff-Exposition eines Partners durch Ejakulat birgt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien · Erhalt der Einverständniserklärung vor jeglichen studienbezogenen Tätigkeiten (studienbezogene Tätigkeiten sind festgelegt als jedes Verfahren, das unter Standardbehandlung des Patienten nicht durchgeführt worden wäre). · Mann oder Frau ≥18Jahre · Diabetes mellitus Typ 2 seit ≥6 Monate (klinisch gestellte Diagnose) · Laufende Behandlung mit einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Insulintherapie (Mischinsulin (pre-mixed, self-mixed), nur Basalinsulin, Basal-Bolus [ein oder mehrere Bolusinsuline], nur Bolusinsulin, Pumpe) seit mind. 3 Monaten±OAD vor der 1. Visite · HbA_{1c} zwischen einschließlich 7,0-10,0% anhand zentraler Laboranalyse · Body Mass Index (BMI) ≤40.0 kg/m^2 · Fähigkeit und Bereitschaft zur Einhaltung des Protokolls <u>Ausschlusskriterien</u> · Behandlung mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Exenatid, Liraglutid) und/oder Rosiglitazon innerhalb von 3 Monaten vor der 1. Visite · Voraussichtlicher Wechsel der Begleitmedikation, von der bekannt ist, dass sie den Glucose-Metabolismus erheblich stört (systemische Corticosteroide, Betablocker, Monoaminooxidase [MAO]-Hemmer) · Kontraindikationen oder Einschränkungen (gemäß der Zulassung oder der lokalen Fachinformation) für die Anwendung der in der Studie zugelassen antidiabetischen Begleittherapie, (innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung) · Für Pioglitazon-Anwender: klinisch signifikante periphere Ödeme oder Kontraindikationen/Einschränkungen für die Anwendung von Pioglitazon · Kardiovaskuläre Erkrankungen innerhalb der letzten 6 Monate vor 1. Visite (Schlaganfall, dekompensierte Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV nach NYHA, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Koronararterien-Bypass oder Angioplastie) · Unkontrollierte behandelte/unbehandelte schwere Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥100 mmHg) · Eingeschränkte Leberfunktion, definiert als Alanine-Aminotransferase (ALAT) ≥2.5x Obergrenze des Normalwertes (eine Nachprüfung durch das Zentrallabor innerhalb einer Woche nach Erhalt der Ergebnisse war zulässig, wobei das Ergebnis der letzten Probe eindeutig sein soll) · Eingeschränkte Nierenfunktion (Serum-Kreatinin ≥125 µmol/l (≥1,4 mg/dl) für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Männer und ≥110 µmol/l (≥1.3 mg/dl) für Frauen oder entsprechend der Länderzulassung für den Metformingebrauch (eine Nachprüfung innerhalb einer Woche nach Erhalt der Ergebnisse war zulässig, wobei das Ergebnis der letzten Probe eindeutig sein soll) · Wiederholt auftretende schwere Hypoglykämien (mehr als eine schwere Hypoglykämie pro Jahr) oder fehlende Hypoglykämiewahrnehmung, die vom Prüfarzt festgestellt wurde oder Hospitalisierung aufgrund diabetischer Ketoazidose während der letzten 6 Monate · Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die laut Prüfarzt behandelt werden müssen · Schwangere oder stillende Frauen, Frauen, die versuchen schwanger zu werden oder nicht ausreichende empfängnisverhütende Maßnahmen gemäß den lokalen Anforderungen (Deutschland: Implantate, injizierbare Arzneimittel, kombinierte orale Kontrazeptiva, hormonelle Spirale, sexuelle Enthaltsamkeit oder vasektomierter Partner) verwenden · Krebs oder Krebs-Vorerkrankungen (außer Basalzellen- oder squamöser Hautkrebs) · Alle klinisch signifikanten Erkrankungen (außer Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2), die nach der Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten · Mentale Unfähigkeit, psychische Erkrankungen, Unwillen oder Sprachbarrieren, die ein angemessenes Verstehen ausschließen (auch Personen, die nicht fähig sind, zu lesen und zu schreiben · Frühere Teilnahme an dieser Studie (Teilnahme ist als Randomisierung definiert, erneutes Screening bei Screening-Versagern war im Rahmen der Rekrutierungsphase nur einmal innerhalb des Rekrutierungszeitraums erlaubt) · Bekannte oder vermutete Allergien auf eine der Studienmedikationen oder verwandte Produkte · Einnahme eines anderen Prüfpräparats innerhalb eines Monats vor der 1. Visite · Blutspende oder Teilnahme an anderen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studien innerhalb eines Monats vor der 1. Visite · Bekannter oder vermuteter Missbrauch von Alkohol, Betäubungsmitteln oder illegalen Drogen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	52-wöchige, multizentrische, kontrollierte, randomisierte, parallele, offene Studie mit 123 Studienzentren in 12 Ländern: 8 Zentren in Bulgarien 8 Zentren in Deutschland 1 Zentrum in Hong Kong 4 Zentren in Irland 11 Zentren in Italien 5 Zentren in Rumänien 6 Zentren in Russland 4 Zentren in Slowakei 5 Zentren in Südafrika 9 Zentren in Spanien 3 Zentren in der Türkei 59 Zentren in den Vereinigte Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Geeignete Patienten unterbrachen ihre laufende antidiabetische Behandlung ausgenommen Metformin und Pioglitazon und wurden in einen von zwei Armen randomisiert (2. Visite, Woche 0): IDeg (100 E/ml, 3 ml FlexPen®) 1x täglich zum Abendessen + IAsp (NovoRapid®/NovoLog® 100 E/ml, 3 ml FlexPen) 3x täglich vor den Mahlzeiten, ggf. zusätzlich zu einer vierten Mahlzeit titriert nach Leitlinien ± Metformin ± Pioglitazon; IGlar (Lantus® 100 E/ml, 3 ml SolarStar®) je nach Zulassung 1x täglich entsprechend Zulassung und dosiert nach Titrationsschema des Protokolls + IAsp (NovoRapid®/NovoLog® 100 E/ml, 3 ml FlexPen) 3x täglich vor den Mahlzeiten, ggf. zusätzlich zu einer vierten Mahlzeit, titriert nach Leitlinien ± Metformin ± Pioglitazon Alle Insulin-Injektionen wurden subkutan verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Allen Patienten wurde angeboten, nach Ende der Studie an einer 26-wöchigen Verlängerungsphase der Studie teilzunehmen. <u>Lang wirkendes Insulin:</u> Bei vorheriger Therapie 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde die Anzahl der Einheiten beibehalten. Bei vorheriger Therapie mit mehr als 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde bei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		IGlar die Dosis um 20-30% reduziert, bei IDeg wurde die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert. Bei Mischinsulin (premixed, self-mixed) wurde der täglich Bedarf an kurz wirkendem Insulin berechnet: Bei vorheriger Therapie 1x täglich lang wirkendem Insulin wurde die Anzahl der Einheiten beibehalten. Bei Anwendung von 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 und 1x täglich verabreicht. Bei keiner Vortherapie mit lang wirkendem Insulin wurde mit 10 E IDeg oder IGlar begonnen. Die Insulindosis (IDeg oder IGlar) wurde angepasst an die Durchschnittswerte der Nüchternplasmaglucose (vor dem Frühstück, gemessen an drei aneinander folgenden Tagen) entsprechend folgendem Algorithmus: – <5,0 mmol/l (<90 mg/dl) => keine Anpassung – <7,0 mmol/l (<126 mg/dl) => +2 E – <8,0 mmol/l (<144 mg/dl) => +4 E – <9,0 mmol/l (<162 mg/dl) => +6 E – ≥9,0 mmol/l (≥162 mg/dl) => +8 E – <3,1 mmol/l (<56 mg/dl) ohne offensichtliche Erklärung => -4 E (bei einer bisherigen Dosis >45 E, wird eine Reduktion um 10% empfohlen) – <3,9 mmol/l (<70 mg/dl) ohne offensichtliche Erklärung => -2 E (bei einer bisherigen Dosis >45 E, wird eine Reduktion um 5% empfohlen) <u>Kurz wirkendes Insulin:</u> Bei einer Vortherapie mit kurz wirkendem Insulin wurden die Anzahl der Einheiten beibehalten. Bei Vortherapie mit Mischinsulin (premixed, self-mixed) wurde die Gesamtanzahl der Einheiten berechnet und durch die Anzahl der Mahlzeiten geteilt. Bei keiner Vortherapie mit kurz wirkendem Insulin wurde mit 4 E zu jeder Mahlzeit begonnen. IAsp wurde anhand des durchschnittlichen präprandialen Blutzuckers titriert. – <5,0 mmol/l (<90 mg/dl) => keine Anpassung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– <8,0 mmol/l (<144 mg/dl) => +2 E – <10,0 mmol/l (<180 mg/dl) => +3 E – ≥10,0 mmol/l (≥180 mg/dl) => +4 E Die Dosis vor dem Frühstück wurde anhand des mittleren Blutzuckers vor dem Mittagessen titriert, die Dosis vor dem Mittagessen anhand des mittleren Blutzuckers vor dem Abendessen, die Dosis vor dem Abendessen anhand des mittleren Blutzuckers vor dem Zubettgehen. Eine zusätzliche Dosis war erlaubt, um eine zusätzliche Mahlzeit abzudecken. Metformin und Pioglitazon waren keine Studienmedikation und wurde nicht von Novo Nordisk gestellt. Die OAD-Therapie zu Studienbeginn sollte während der Studie beibehalten werden. Diese Therapie (Dosis und Häufigkeit) sollte während der Behandlungsphase nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.
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	Primäre Zielkriterien: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes von Studienbeginn bis Studienende (nach 52 Wochen Behandlung) Konfirmatorische sekundäre Zielkriterien zur Überlegenheit bezüglich: · Hypoglykämien · Nüchternblutzucker (analysiert im Zentrallabor) · Tag zu Tag Schwankungen der Blutzuckerselbstkontrolle (Self-measured Plasma Glucose, SMPG) vor dem Frühstück · Häufigkeit der Zielwerterreichung für HbA_{1c} ohne hypoglykämische Episoden (HbA_{1c}-Zielwert nach American Diabetes Association (ADA) <7%, HbA1c-Zielwert nach International Diabetes Federation (IDF) ≤6,5%) · Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit und Sicherheit: · Häufigkeit der Zielwerterreichung für HbA_{1c} · 9-Punkt-Profil (SMPG) · 4-Punkt-Profil (SMPG) zur Dosisanpassung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		· Insulindosis · Körpergewicht · Unerwünschte Ereignisse · Hypoglykämien · Klinische und Laborbewertungen · Marker für kardiovaskuläres Risiko · Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde anhand des primären Studienziels bestimmt, das die Wirksamkeit von IDeg + IAsp ± Metformin ± Pioglitazon bezüglich der glykämischen Kontrolle zeigen sollte. Dabei wurde die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen dieser Therapie mit dem Wert der Therapie IGlar + IAsp ± Metformin ± Pioglitazon verglichen, wobei eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% (absolute Prozentpunkte) zugrunde lag. Die Fallzahl wurde unter Annahme eines einseitigen t-Tests (Signifikanzniveau 2,5%) und gleicher mittlerer Veränderung (des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen) in beiden Behandlungsarmen, bestimmt. Der primäre Endpunkt sollte mit einer stat. Power von 95% erreicht werden. Für die Standardabweichung des HbA_{1c} wurde ein (konservativer) Wert von 1,3 gesetzt, der auf früheren Phase-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 5-25% der Patienten vom PP-Analysis Set ausgeschlossen werden, ergab sich schließlich eine Mindestanzahl von 984 zu randomisierende 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 (3:1).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde hinsichtlich der Insulintherapie zum Screening stratifiziert:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		· Basal-Bolus: Basalinsulin mind. 1x täglich und Bolusinsulin mind. 2x täglich, oder Pumpe · Basal: Basalinsulin mind. 1x täglich und kein Bolusinsulin · Andere: jegliche andere Insulintherapie die oben nicht erwähnt wurde, inklusive Mischinsulin (pre-mixed)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde mit Hilfe von IV/WRS vorgenommen (3:1)
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	<u>Primärer Endpunkt</u> Die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen wurde anhand eines ANOVA-Modells mit den festen Faktoren Behandlungsarm, Antidiabetes-Therapie beim Screening (Basal-Bolusinsulin Regimen, Basalinsulin allein, andere Regimen), Geschlecht und Region (Europa, Nordamerika, Afrika, Asien), sowie den Kovariablen Alter und Ausgangswert des HbA_{1c}, analysiert. Die Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen wurde direkt aus dem Modell geschätzt. Nicht-Unterlegenheit 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nullhypothese H_0: 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) unterhalb von 0 Prozentpunkte lag. <u>(Bestätigende) sekundäre Endpunkte</u> · Anzahl schwerer Hypoglykämien oder nicht schwerer Hypoglykämien: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des relativen Risikos unterhalb von 1 lag. · Veränderung des NPG-Wertes nach 52 Wochen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des Mittelwertdifferenz unterhalb von 0 lag. · Variabilität innerhalb eines Patienten des (vor dem Frühstück gemessenen) SMPG-Wertes nach 52 Wochen: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des CV%-Behandlungsverhältnisses unterhalb von 1 lag. · HbA_{1c} Zielerreichung <7,0% am Ende der Studie ohne bestätigte Hypoglykämie während der letzten 12 Wochen der Behandlung: Überlegenheit von IDeg gegenüber IGlar wurde bestätigt, wenn die obere Grenze des 95%-KI des OR unterhalb von 1 lag.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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. Flowchart* 1440 Patienten wurden gescreent 1006 Patienten wurden randomisiert <u>IDeg:</u> 755 Patienten randomisiert 753 Patienten erhielten Studienmedikation 618 Patienten beendeten Studie 744 Patienten FAS 694 Patienten PP 753 Patienten SAS <u>IGlar:</u> 251 Patienten randomisiert 251 Patienten erhielten Studienmedikation 211 Patienten beendeten Studie 248 Patienten FAS 233 Patienten PP 251 Patienten SAS
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	*s. Flowchart* 177 Patienten ausgeschl./abgebr. gesamt <u>IDeg:</u> 137 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n=31) Fehlende Wirksamkeit (n=3) Protokollverletzung (n=23) Ausschlusskriterien (n=8) Weitere Gründe (n=72) <u>IGlar:</u> 40 Abbrüche Unerwünschtes Ereignis (n=9) Fehlende Wirksamkeit (n=0) Protokollverletzung (n=12) Ausschlusskriterien (n=2) Weitere Gründe (n=17)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Initiierung der Studie: 01.September 2009 Beendung der Studie: 28. Oktober 2010

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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; EKG: Elektrokardiogramm; NPG: Nüchternplasmaglucose ; GLP-1: Glucagon-like peptide-1; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; IV/WRS: Interactive voice/web response system; LOCF: Last Observation Carried Forward; MAO: Monoamineoxidase; NYHA: New York Heart Association; OAD: Orales Antidiabetikum; OD: once daily; PP: Per Protocol; PRO: Patient reported Outcome; SMPG: Self measured Plasma Glucose; SU: Sulfonylurea;		

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

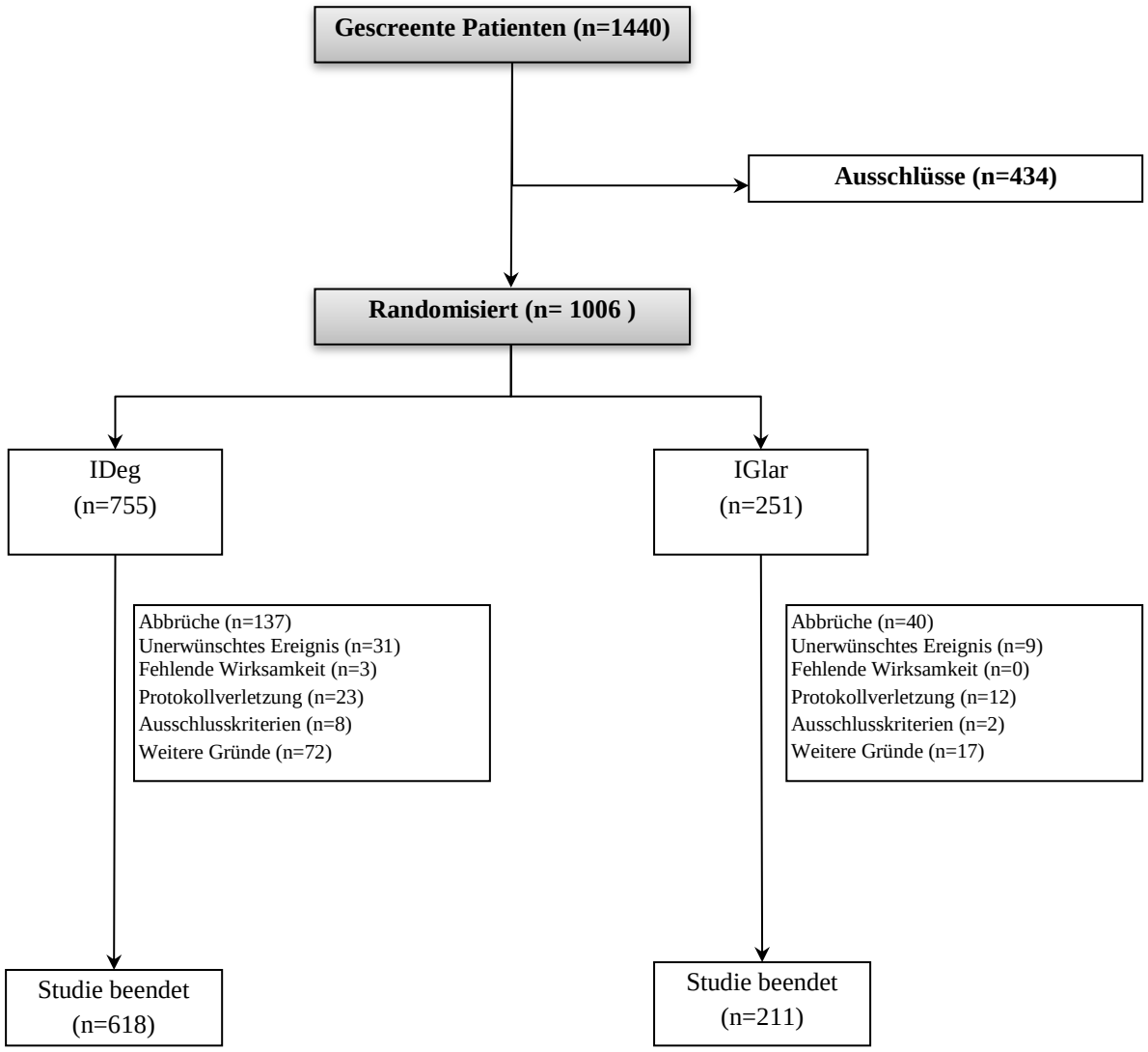

Abbildung 4-2: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3582

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 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3582

Studie: NN1250-3582

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3582. 2011	NN1250-3582

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:

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 ist davon auszugehen, dass sich das Verzerrungspotenzial des „harten“ Endpunktes Gesamtmortalität nicht durch ein offenes Studiendesign erhöht.

Endpunkt: Veränderung 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 ist davon auszugehen, dass sich das Verzerrungspotenzial des Labor-Endpunktes HbA_{1c} nicht durch ein offenes Studiendesign erhöht.

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 ist davon auszugehen, dass sich das Verzerrungspotenzial des Labor-Endpunktes Hypoglykämien nicht durch ein offenes Studiendesign erhöht.

Endpunkt: Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}–Wertes und der 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 ist davon auszugehen, dass sich das Verzerrungspotenzial der gemeinsamen Betrachtung der beiden Labor-Endpunkte HbA_{1c} und Hypoglykämien nicht durch ein offenes Studiendesign erhöht.

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:

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 ist davon auszugehen, dass sich das Verzerrungspotenzial der UE nicht durch ein offenes Studiendesign erhöht.

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 ist davon auszugehen, dass sich das Verzerrungspotenzial der Lebensqualität nicht durch ein offenes Studiendesign erhöht.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: