

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Insulin degludec (Tresiba[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4D

*Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei
Erwachsenen in Kombination mit kurz wirkendem
Insulin (Bolusinsulin)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik	25
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	25
4.2.3 Informationsbeschaffung	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	33
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
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.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	82
4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – RCT	83
4.3.1.3.2 Änderung des HbA _{1c} -Wertes – RCT.....	86
4.3.1.3.3 Hypoglykämien – RCT	92
4.3.1.3.4 Gemeinsame Betrachtung des HbA _{1c} -Wertes und Hypoglykämien – RCT	100
4.3.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT	103

4.3.1.3.6	Lebensqualität – RCT	108
4.3.1.3.7	Subgruppenanalysen – RCT.....	113
4.3.1.3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	114
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	116
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	116
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	117
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	117
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	117
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	118
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	120
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	121
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	122
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	122
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	123
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	124
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	124
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	125
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	125
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	125
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	125
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	127
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	141
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	142
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	142
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	142
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	142
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	143
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	144
4.7	Referenzliste.....	146
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	156
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	161
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	165
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	166

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 175
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 196

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit	22
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 und Insulin aspart	28
Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	30
Tabelle 4-5: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage (42)	37
Tabelle 4-6: Hypoglykämie-Definitionen in Novo Nordisk Pharma GmbH-Studien und in IQWiG-Bewertungen im Vergleich mit den Definitionen der ADA/Endocrine Society	42
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Charakteristika zu Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-15: Insulinmedikation und Behandlungsregimes zum Zeitpunkt des Screenings ...	70
Tabelle 4-16: Injektionsplan und Dosierungsintervalle im IDeg Flex-Regime	73
Tabelle 4-17: Titrationsalgorithmus zur Adjustierung der Basalinsulin-Dosis (IDeg oder IGLar)	75
Tabelle 4-18: Titrationsalgorithmus zur Adjustierung der Bolusinsulin-Dosis (IAsp)	75
Tabelle 4-19: Vergleich der Patientencharakteristika der NN1250-3583 und NN1250-3770 (FAS) und des DMP Diabetes mellitus Typ 1 der AOK	80
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtmortalität	84

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-25: Operationalisierung der Änderung des HbA _{1c} -Wertes	87
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des HbA _{1c} -Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Änderung des HbA _{1c} -Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Hypoglykämien	93
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtereignisse).....	97
Tabelle 4-31: Operationalisierung von gemeinsamer Betrachtung Änderung des HbA _{1c} -Wertes und Hypoglykämien.....	101
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung Änderung des HbA _{1c} -Wertes und Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	104
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Lebensqualität	110
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-38: Ergebnisse für das psychische Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NN1250-3583)	111
Tabelle 4-39: Ergebnisse für das körperliche Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NN1250-3583)	112
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	117
Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	118
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	118
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	119
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	119

Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	121
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	122
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	122
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	124
Tabelle 4-49: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit	138
Tabelle 4-50: Vergleich der Patientencharakteristika der NN1250-3583 und NN1250-3770 (FAS) und des DMP Diabetes mellitus Typ 1 der AOK.....	141
Tabelle 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	142
Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3583	176
Tabelle 4-53 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3770.....	186
Tabelle 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3583.....	197
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3770.....	207

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 2: Studiendesign der Studie NN1250-3583 (50)	74
Abbildung 3: Studiendesign der Studie NN1250-3770 (93)	74
Abbildung 4: Sensitivitätsanalyse des HbA _{1c} -Wertes zur Studie NN1250-3583 anhand des Per-Protocol-Sets	90
Abbildung 5: Sensitivitätsanalyse des HbA _{1c} -Wertes zur Studie NN1250-3770 anhand des Per-Protocol-Sets	91
Abbildung 6: Meta-Analyse für a) bestätigte und b) nächtliche bestätigte Hypoglykämien aus RCT; IDeg versus IGlir (6)	100
Abbildung 7: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie NN1250-3583	185
Abbildung 8: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie NN1250-3770	195

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ANOVA	Analysis of Variance
BIAsp	Biphasisches Insulin aspart
BHI	Biphasisches Humaninsulin
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CDA	Canadian Diabetes Association
CGM(S)	Continuous Glucose Monitoring (System)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
DDG	Deutschen Diabetes Gesellschaft
DiabMedSat	Diabetes Medication Satisfaction (Questionnaire)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease Management Programm
DPM	Diabetes Productivity Measure
DUN	Dispensing Unit Number
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FAS	Full Analysis Set
Flex	Fixed Flexible
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA _{1c}	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
HG	Hypoglykämie
HI	Humaninsulin
IAsp	Insulin aspart
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDeg	Insulin degludec
IDet	Insulin detemir
IGlar	Insulin glargin
IGlu	Insulin glulisin

ILis	Insulin lispro
IPD	Individual Patient Data
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IV/WRS	Interactive Voice/Web Response Service
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MAR	Missing at Random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MESI	Medical Event of Special Interest
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n. a.	not available (nicht vorhanden)
NN	Novo Nordisk Pharma GmbH
NPG	Nüchternplasmaglucoese
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
OD	Once daily
OR	Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PPS	Per-Protocol-Set
PRO	Patient Reported Outcomes
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Rate Ratio
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36 v2	Short-Form 36 Health Survey, Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMPG	Self Measured Plasma Glucose
STE	Surrogate Threshold Effects

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRIM-D	Treatment Related Impact Measure–Diabetes
UE	Unerwünschtes Ereignis
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 einem kurz wirkenden Insulin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Patientenpopulation), basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen), im Vergleich zu Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) ein Zusatznutzen in Bezug auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität unter Berücksichtigung patienten-relevanter Endpunkte nachweisbar?

Datenquellen

Es wurde eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt, um relevante randomisiert kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trials*; RCT) für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet D (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1) 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.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurden die bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE[®] und EMBASE[®] Alert sowie das *Cochrane Central Register of Controlled Trials* systematisch durchsucht. Die systematische Literaturrecherche erfolgte dabei mittels vorab definierter Schlagwörter, Suchstrategien und Selektionskriterien. 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 nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, da sie - sofern methodisch adäquat durchgeführt - mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die methodische Qualität der eingeschlossenen RCT wurde anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (s. Anhang 4-F).

Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) laut Studienangabe betrachtet, für die eine tägliche Basal-Bolus Therapie mit Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit einem kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Frage kommt.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 (Anwendungsgebiet D) Humaninsulin festgelegt (1).

Die Vergleichstherapie zu Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin im vorliegenden Modul 4 zum Anwendungsgebiet D sind lang wirkende und kurz wirkende Insulinanaloga, die Novo Nordisk als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet, und Humaninsulin, das der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Eine Gleichwertigkeit von kurz wirkendem Insulinanalogon mit kurz wirkendem Humaninsulin haben die Nutzenbewertungen aus dem Jahre 2006 ergeben. Die Tragenden Gründe zu diesem Verfahren führen aus „(...) ... *die miteinander verglichenen Arzneimittelgruppen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind...*“ (2). Die Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet D wird zusammenfassend als lang wirkendes Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) bezeichnet. Aus diesem Grund fließen in die vorliegende Nutzenbewertung RCT mit Insulinanaloga, die Novo Nordisk Pharma GmbH als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet, als auch RCT mit Humaninsulin, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, ein.

Basierend auf der Leitlinie der *European Medicines Agency* (EMA) für die klinische Prüfung von Antidiabetika wurde eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten gewählt (3).

Es wurden keine Sprachrestriktionen vorgenommen.

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

Mindestens einer der folgenden, in der Nutzenbewertung beim Diabetes mellitus Typ 1 etablierten, patientenrelevanten Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein. Die nachfolgende Liste basiert auf bereits durchgeführten Nutzenbewertungen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 des IQWiG (4, 5):

- **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}-Wertes)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - UE von besonderem Interesse

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

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

Die im vorliegenden Nutzendossier eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) NN1250-3583 (BEGIN[®] BB T1D; im Folgenden kurz NN1250-3583) und NN1250-3770 (BEGIN[®] FORCED-FLEX T1D; im Folgenden kurz NN1250-3770) wurden anhand der im Anhang 4-E vorgegebenen Tabelle nach CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) getrennt extrahiert und deren Methodik beschrieben.

Die im Rahmen der Informationsbeschaffung erhobenen Daten wurden einer Informationssynthese und –analyse unterzogen. Hierfür wurden zum einen das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien systematisch beschrieben, zum anderen wurden die Ergebnisse der Einzelstudien einander gegenübergestellt und die vorliegenden Informationen abschließend zusammenfassend bewertet.

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 und einer Meta-Analyse.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ erfolgte in Anhang 4-F getrennt für diese Studien sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene. In diese Einschätzung ging die Beurteilung der adäquaten Randomisierung und Verblindung sowie der ergebnisunabhängigen Berichterstattung ein.

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 die Rate Ratio aus negativ-binomialen (bzw. logistischem) Regressionsmodell angegeben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

IDeg wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt, daher wurde auf die nähere Ausführung des medizinischen Nutzens im Zuge des Dossiers verzichtet.

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin glargin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 liegen zwei randomisierte, kontrollierte, Phase-III-Studien im offenen Studiendesign mit 1.122 Patienten vor. Aufgrund großer Homogenität der Studien konnte für die Datenauswertung des Endpunktes Hypoglykämien darüber hinaus auf gepoolte Ergebnisse einer Meta-Analyse zurückgegriffen werden (6). Mögliche Heterogenitäten in einzelnen Analysen ergeben sich unter Umständen aus einer unterschiedlich langen Studiendauer (Behandlungszeit: Studie NN1250-3583 52 Wochen und Studie NN1250-3770 26 Wochen).

Die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 besitzen jeweils eine hohe Aussagekraft, da das studienbezogene Verzerrungspotenzial niedrig ist. Die Aussagekraft der Ergebnisse der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ist aufgrund der endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenziale als hoch einzustufen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse mit der Evidenzklasse Ib der randomisierten kontrollierten Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 nach 52 und 26 Wochen Behandlungszeit für die Nutzenbewertung aufgeführt.

Die eingeschlossenen Studien vergleichen Insulin degludec+Bolusinsulin mit dem Insulinanalogon Insulin glargin+Bolusinsulin. Die Ergebnisse für Insulin glargin+Bolusinsulin 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 (7).

Das Design der zwei Studien wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA/FDA zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 festgelegt (3, 8). Es handelt sich um RCT mit zweiarmigem (NN1250-3583) bzw. dreiarmigem (NN1250-3770), parallelem und offenem Studiendesign. Für die Studien war eine offene Behandlung vorgesehen, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterscheidbar waren. Ein verblindetes Design wäre nur durch die folgenden beiden Ansätze anwendbar gewesen: ein double-dummy-Prinzip oder der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens). Beide Möglichkeiten hätten zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

Beide Studien waren als *Treat-to-Target-Design* geplant worden, um Insulinprodukte vergleichen zu können. Dabei wird der Nüchternblutzucker auf ein präspezifiziertes Ziel titriert, um bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle die Sicherheitsprofile vergleichen zu können. Die Food and Drug Administration (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* (8).“

Der primäre Endpunkt war jeweils die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zu Studienende gegenüber dem Ausgangswert. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte waren Gesamtmortalität, Hypoglykämien, die gemeinsame Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse sowie die Lebensqualität (anhand des Fragebogens SF-36). Primäres Ziel der Studien war nicht die Betrachtung von kardiovaskulären Endpunkten.

Verlängerung des Überlebens

Gesamtmortalität:

Insgesamt traten in den beiden betrachteten Studien vier Todesfälle auf: Drei Studienteilnehmer starben unter einer Behandlung mit Insulin degludec, ein Studienteilnehmer starb unter einer Behandlung mit Insulin glargin. Die Ergebnisse der Studien NN1250-3583 (52 Wochen Behandlungszeit) und NN1250-3770 (26 Wochen Behandlungszeit) zeigten bezüglich der Gesamtmortalität keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und dem Komparator Insulin glargin (NN1250-3583: OR [95%-KI]: 0,65 [0,06;7,23]; p=0,73; NN1250-3770: OR [95%-KI]: 2,95 [0,12;72,83]; p=0,51).

Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtmortalität ist für beide Interventionen vergleichbar.

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Änderung des HbA_{1c}-Wertes:

Insulin degludec und Insulin glargin senkten den HbA_{1c}-Wert von Beginn zu Ende der Studien und waren nicht unterlegen zueinander. Damit wurde das primäre Ziel der Studien erreicht.

Beide Studien waren im *Treat-to-Target*-Design geplant. Aufgrund dessen war für den HbA_{1c}-Wert nicht mit einem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen.

In Studie NN1250-3583 verringerten sich die mittleren HbA_{1c}-Werte nach 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen. Der mittlere HbA_{1c}-Wert unter der Behandlung mit Insulin degludec betrug 7,3% (SD 1,0%) und unter der Behandlung mit Insulin glargin 7,3% (SD 1,1%). Die Werte liegen damit unter dem von der DDG angestrebten HbA_{1c}-Wert von <7,5% (9). Die ermittelte mittlere Änderung relativ zum Anfangswert betrug -0,40% unter Insulin degludec und -0,39% unter Insulin glargin.

Anhand des HbA_{1c}-Wertes zeigte sich somit eine wirksame Verbesserung der Kontrolle des Blutzuckerspiegels unter der Behandlung mit Insulin degludec. Der mittlere Behandlungseffekt (IDeg vs. IGlar) wurde auf -0,0150% (SE: 0,0656%, 95% KI: [-0,1437;0,1138], p=0,8192) geschätzt. Da die obere Grenze des 95%-igen Konfidenzintervalls unter der definierten Grenze von 0,4% lag, besteht ein Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin für diesen Endpunkt.

In Studie NN1250-3770 verringerten sich die mittleren HbA_{1c}-Werte nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn in allen Behandlungsarmen. Zum Ende der Studie betrug der mittlere HbA_{1c}-Wert unter der Behandlung mit Insulin degludec 1x täglich 7,3% (SD 0,9%) und unter der Behandlung mit Insulin glargin 7,1% (SD 0,8%). Auch in dieser Studie wurde in beiden Behandlungsarmen der von der DDG empfohlene HbA_{1c}-Zielwert erreicht ohne dass schwerwiegende Hypoglykämien erfolgten. Die ermittelte mittlere Änderung relativ zum Anfangswert betrug -0,41% unter Insulin degludec 1x täglich und -0,58% unter Insulin glargin.

Anhand des HbA_{1c}-Wertes zeigte sich somit eine wirksame Verbesserung der Kontrolle des Blutzuckerspiegels unter der Behandlung mit Insulin degludec. Die Ergebnisse beider Studien werden jeweils durch eine Sensitivitätsanalyse gestützt. Sowohl in der Studie NN1250-3583 als auch in der Studie NN1250-3770 konnte die Nicht-Unterlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin dargelegt werden (geschätzte mittlere Behandlungseffekte: Studie NN1250-3583 -0,01% (95% KI: [-0,14;0,12]); Studie NN1250-3770 0,15% (95% KI: [0,01;0,29])).

Verbesserung der gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur in Studie NN1250-3583 erhoben. In der Studie NN1250-3770 wurde auf die Erhebung der Lebensqualität verzichtet, da das Studiendesign nicht dem klinischen Alltag entspricht und durch die fest vorgezeichneten Injektionsintervalle von 8-40 Stunden eine Beeinflussung der Lebensqualität zu erwarten war. Die Ergebnisse der körperlichen und psychischen Summenwerte des SF-36 zeigten dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Psychisches Wohlbefinden: MWD: 0,02 [-1,29; 1,33]; $p=0,9717$ und Körperliches Wohlbefinden: MWD: 0,73 [-0,21; 1,67]; $p=0,1274$).

Hinsichtlich der Lebensqualität unterscheiden sich die Vergleichstherapien nicht voneinander.

Verringerung von Nebenwirkungen

Bestätigte und schwere Hypoglykämien:

Die Auswertung bezüglich der Anzahl an bestätigten Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre zeigte in beiden Studien jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Studie NN1250-3583: bestätigte Hypoglykämien: RR [95%-KI]: 1,07 [0,89;1,28]; $p=0,4849$; schwere Hypoglykämien: RR [95%-KI]: 1,38 [0,72;2,64]; $p=0,3358$ und Studie NN1250-3770: bestätigte Hypoglykämien: Insulin degludec 12,7% vs. Insulin glargin 9,9%; schwere Hypoglykämien: Insulin degludec 99,4% versus 96,9%).

Die gepoolten Daten der Meta-Analyse von *Ratner et al.* zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichstherapien hinsichtlich Episoden bestätigter Hypoglykämien (gesamter Behandlungszeitraum: RR [95%-KI]: 1,10 [0,96;1,26]) und schwerer Hypoglykämien (gesamter Behandlungszeitraum: RR [95%-KI]: 1,12 [0,68;1,86] (6).

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 (10-14) (15, 16). Dem „dead-in-bed“-Syndrom werden ca. 6% aller Todesfälle von Patienten mit Diabetes unter 40 Jahren zugeschrieben (17). Zudem können unbemerkte nächtliche Hypoglykämien die Wahrnehmung für hypoglykämische Ereignisse im Allgemeinen beeinträchtigen (10). Weitere Studien belegen, dass asymptomatische Hypoglykämien ein sehr häufiges Phänomen darstellen. So zeichneten 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 (18). In einer anderen Studie

blieben 83% der mittels CGMS entdeckten hypoglykämischen Episoden von den Patienten unbemerkt (19).

In beiden Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 traten nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr inkl.) bei IDeg-Patienten im Vergleich zu IGLar-Patienten seltener auf.

Pro 100 Patientenjahre waren in der Studie NN1250-3583 unter IDeg-Behandlung (IGlar-Behandlung) insgesamt 441 (586) nächtliche bestätigte Hypoglykämien zu verzeichnen. In der Studie NN1250-3770 wurden im IDeg Flex-Arm 623 (IDeg-Arm OD 961) pro 100 Patientenjahre und im IGLar-Arm 996 pro 100 Patientenjahre dokumentiert. Beide Studien signalisieren einen statistisch signifikanten Vorteil (NN1250-3583: -25%, NN1250-3770 IDeg Flex: -40%) von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (NN1250-3583: RR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,96]; p=0,0211, NN1250-3770: RR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,82]; p=0,0028).

In der Meta-Analyse von *Ratner et al.* war die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) jedoch über den gesamten Behandlungszeitraum mit Insulin degludec um 17% geringer (nicht signifikant) verglichen mit Insulin glargin (RR [95%-KI]: 0,83 [0,69;1,00]). Für die Erhaltungsphase zeigte sich unter einer Behandlung mit Insulin degludec eine um 25% signifikant geringere Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Maintenance period¹) (RR [95%-KI]: 0,75 [0,60;0,94]) (6).

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

Bei einer mit Insulin glargin geschätzten vergleichbaren Blutzuckersenkung (HbA_{1c}: MWD [95%-KI]: -0,0150% [-0,1437;0,1138]; p=0,8192) traten unter Insulin degludec in der Studie NN1250-3583 signifikant weniger (-25%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 einschließlich) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,96]; p=0,0211) auf. In dem Arm mit der tageszeitlich flexiblen Dosierung der Studie NN1250-3770 traten bei einer vergleichbaren Blutzuckersenkung (MWD (SD) IDeg: -0,41 (0,7) vs. IGLar: -0,58 (0,7)) unter Insulin degludec ebenfalls signifikant weniger (-40%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 einschließlich) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,82]; p=0,0028) auf.

In der gemeinsamen Betrachtung des HbA_{1c} und der Hypoglykämien ergab sich somit ein Vorteil durch die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber der Vergleichstherapie.

¹ *Maintenance period*: Erhaltungsphase – ab Woche 16 bis zum Ende der Behandlung (Phase bei stabilem Blutzucker und stabiler Insulindosis nach Titration)

Unerwünschte Ereignisse:

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen in Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 weisen keine Unterschiede zwischen Insulin degludec und der Vergleichstherapie Insulin glargin auf.

Der Behandlungseffekt zwischen Insulin degludec und Insulin glargin war weder für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (NN1250-3583: OR: 1,22 [0,76;1,98]; p=0,4099), der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (NN1250-3583: 0,94 [0,52;1,70]; p=0,8390) noch für die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse statistisch signifikant unterschiedlich (NN1250-3583: 2,11 [0,46;9,69]; p=0,3354).

Kardiovaskuläre Ereignisse:

Bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) wurden in beiden Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 als UE von speziellem Interesse betrachtet.

In Studie NN1250-3583 wurde im Insulin degludec-Arm bei 3 Patienten (0,6%) (ein Patient mit akutem Koronarsyndrom, 2 Patienten mit kardiovaskulärem Tod) und im IGlar-Arm bei einem Patienten (0,6%; kardiovaskulärer Tod) ein bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis festgestellt. Das OR [95%-KI]: 0,98 [0,10;9,48] zeigte dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (p=0,99).

In der Studie NN1250-3770 traten sowohl im Insulin degludec- als auch im Insulin glargin-Arm keine bedeutenden kardiovaskulären Ereignisse (MACE) auf, die als akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod definiert wurden.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse kann insgesamt kein Unterschied bezüglich der Sicherheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin festgestellt werden.

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 führte sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antidiabetika als auch in Kombination mit Bolusinsulin 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 im Einklang mit dem Sicherheitsprofil anderer Insulinanaloge. 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.

Zusatznutzen

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

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

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

In den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 war das Auftreten von bestätigten (Tag und Nacht) sowie schweren Hypoglykämien vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Für diese Endpunkte ist demnach **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin belegt (Wahrscheinlichkeit: Beleg).

Bei einer mit Insulin glargin vergleichbaren Blutzuckersenkung traten unter Insulin degludec in der Studie NN1250-3583 signifikant weniger (-25%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre auf. In der Studie NN1250-3770 traten signifikant weniger (-40%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien unter einer Therapie mit Insulin degludec auf. Für diesen Endpunkt ist daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

In der Studie NN1250-3770 zeigte sich, dass die flexible Dosierung, selbst mit extremen zeitlichen Abständen, ohne Einschränkungen bei der glykämischen Kontrolle umgesetzt werden kann (20): Im Forced-Flex-Arm dieser Studie wurde Insulin degludec jeweils am Montag, Mittwoch und Freitag morgens sowie am Dienstag, Donnerstag, Samstag abends verabreicht, so dass sich Dosierungsintervalle von 8 bis 40 Stunden ergaben (Samstag zu Sonntag abend 24h Intervall). Dieses Dosierungsschema ging mit keinerlei Nachteilen bezüglich der glykämischen Kontrolle (HbA_{1c} und Nüchternblutzucker) einher und führte dazu sogar noch zu einer signifikant reduzierten Rate von bestätigten nächtlichen Hypoglykämien.

Der Einsatz von Insulin degludec (Tresiba[®]) erlaubt damit ohne Einschränkungen in der metabolischen Kontrolle des Diabetes mellitus eine von Uhrzeit und Nahrungsaufnahme unabhängige Applikation des Basalinsulins und kann damit wesentlich zur prognostisch

entscheidenden Therapieadhärenz beitragen und die Lebensqualität von Patienten mit T1DM und T2DM verbessern.

Die Meta-Analyse konnte zeigen, dass die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) über den gesamten Behandlungszeitraum mit Insulin degludec um 17% geringer war verglichen mit Insulin glargin (nicht signifikant; RR [95%-KI]: 0,83 [0,69;1,00]). Es zeigte sich zudem eine um 25% statistisch signifikant geringere Rate an nächtlichen bestätigten Hypoglykämien unter Insulin degludec ebenfalls für die Erhaltungsphase (*Maintenance period*²).

Da die HbA_{1c}-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert unter Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar war und sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, ergibt sich aus der **gemeinsamen Interpretation von Hypoglykämien und Änderung des HbA_{1c}-Wertes** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigten die Ergebnisse der Studie NN1250-3583 keine signifikanten Unterschiede in den seitens der Patienten berichteten körperlichen und psychischen Summenwerten des Fragebogens SF-36 zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt ist daher **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

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

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 gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36	Kein Zusatznutzen	Hinweis

² *Maintenance period*: Erhaltungsphase – ab Woche 16 bis zum Ende der Behandlung (Phase bei stabilem Blutzucker und stabiler Insulindosis nach Titration)

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verringerung von Nebenwirkungen		
Hypoglykämien		
bestätigte [†]	Kein Zusatznutzen	Beleg
nächtliche bestätigte [‡]	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
schwere	Kein Zusatznutzen	Beleg
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 kurz wirkendem Insulin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec durch eine bedeutsame Reduktion bestätigter nächtlicher Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) bei vergleichbarer, guter HbA_{1c}-Senkung und einer vergleichbaren Rate an Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 handelt es sich um zwei offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Studien. In beiden Studien wurden auch deutsche Patienten eingeschlossen.

Die Studienpopulation umfasste in Studie NN1250-3583 im Insulin degludec-Arm zu 92,6% und im Insulin glargin-Arm zu 94,3% weiße Patienten sowie in der Studie NN1250-3770 im Insulin degludec-Arm 97,6% (IDeg Flex 96,3%) und im Insulin glargin-Arm 98,8%. 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 Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 vergleichbar waren.

Relevante Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 wurden mit den Charakteristika von Teilnehmern des Disease Management Programm (DMP) Diabetes mellitus Typ 1 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 besteht ein Unterschied im Alter (Mittelwert) zu den Patienten der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, und ein höherer HbA_{1c}-Wert wurde bei den DMP-Teilnehmern beobachtet.

Die Unterschiede in der Altersverteilung zwischen den betrachteten Populationen der Studien NN1250-3583 und -3770 und des DMP werden für die Bewertung des Behandlungserfolges von Insulin degludec als nicht relevant angesehen. Der im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern niedrigere HbA_{1c}-Wert der NN1250-3583- und -3770-Studienteilnehmer ist auf das prädefinierte Einschlusskriterium der Blutzuckerkontrolle der Studie zurückzuführen. Bei DMP-Teilnehmern ist durch die kontinuierliche Betreuung von einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle auszugehen.

In den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 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 sind somit ebenfalls für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zu erwarten.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Die Vorteile von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Bolusinsulin sind somit ebenfalls für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 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.

Fragestellung:

Ist für die Intervention Insulin degludec (1x täglich) in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Patientenpopulation), basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen), im Vergleich zu Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) ein Zusatznutzen in Bezug auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität unter Berücksichtigung patienten-relevanter Endpunkte nachweisbar?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem

Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Population

Entsprechend der Zulassung von Insulin degludec wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) laut Studienangabe betrachtet, für die eine Therapie mit Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit Bolusinsulin in Frage kommt.

Intervention und Vergleichstherapie

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

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

Die Vergleichstherapie zu Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin im vorliegenden Modul 4 zum Anwendungsgebiet D sind Insulinanaloga, die Novo Nordisk als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet, und Humaninsulin, das der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Die Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet D wird zusammenfassend als lang wirkendes Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) bezeichnet. Aus diesem Grund fließen in die vorliegende Nutzenbewertung RCT mit Insulinanaloga, die Novo Nordisk Pharma GmbH als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet, als auch RCT mit Humaninsulin, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, ein.

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 (7). Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec in der Behandlung des T1DM im Modul 4D werden zwei Phase-III-Studien verwendet (NN1250-3583 [BEGIN[®] BB T1D (21, 22)] und NN1250-3770 [BEGIN[®] FORCED-FLEX T1D (20)]), in denen das lang wirkende Insulinanalogon Insulin glargin (Lantus[®]) als aktiver Komparator verwendet wird. Diese Möglichkeit ist vom G-BA ausdrücklich vorgesehen (s. o.), und in mehreren systematischen Übersichtsarbeiten wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit zwischen lang wirkenden Insulinanaloga und lang wirkendem Humaninsulin gefunden (23, 24). Internationale Leitlinien empfehlen Insulinanaloga zur Behandlung von T1DM und T2DM

(25) wegen des Vorteils hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien (26). In der S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zur Behandlung des T1DM (9) wird die Anwendung der lang wirkenden Analoga Insulin glargin und Insulin detemir empfohlen, wenn „Hypoglykämien ein relevantes Problem darstellen“ (Empfehlung 4-9a, Seite 32). Auf Seite 33 wird dazu ausgeführt: „Die bisher vorliegenden Studien waren nicht darauf ausgelegt (und entsprechend gepowert), eine Reduktion des Hypoglykämierisikos durch die Verwendung von Insulinanaloga zu belegen.“

Beim Diabetes mellitus Typ 1 stellt das Auftreten von Hypoglykämien definitionsgemäß immer ein „relevantes Problem“ dar; ihre Vermeidung ist ein der Senkung des HbA_{1c}-Werts gleichwertiges Ziel der Behandlung (9, 27-31), und aufgrund der immer und lebenslang bestehenden Insulinpflichtigkeit des T1DM ist die Therapiesteuerung in hohem Maße davon bestimmt.

Weiter ist anzumerken, dass von Seiten der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA im Zulassungsverfahren zu Insulin degludec keine Studie mit Humaninsulin (NPH Insulin) als Vergleichstherapie verlangt wurden (32).

Das BMG 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 (33): „Danach erweisen sich die in die vorliegenden Festbetragsgruppen einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.“ Eine Gleichwertigkeit der lang wirkenden Insulinanaloga gegenüber den lang wirkenden Humaninsulinen für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen im Rahmen der Nutzenbewertungen des IQWiG aus dem Jahre 2010 festgestellt ((4), S. 281 ff.). Der vorliegende Abschlussbericht des IQWiG führte im Gegensatz zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga bis heute nicht zu einem entsprechenden Beschluss des G-BA.

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

Die o. g. Einschränkung der Empfehlung von lang wirkenden Insulinanaloga aus dem Jahr 2011 ist zwar im Grundsatz zutreffend; es gibt aber deutliche pharmakokinetische und klinische Hinweise auf Vorteile der Insulinanaloga insbesondere in Bezug auf die Hypoglykämievermeidung. Zum einen weist das für die Basalbehandlung in Frage kommende NPH- (*Neutral Protamin Hagedorn*-) Insulin ein nicht-konstantes Wirkprofil mit einem Effektmaximum 4-6 Stunden nach der subkutanen Gabe und einer korrespondierenden Risikoerhöhung für Hypoglykämien zwischen den Mahlzeiten und in der Nacht auf (34, 35), und zum anderen gibt es durchaus Evidenz für eine niedrigere Hypoglykämieinzidenz bei Verwendung lang wirkender Analoga an Stelle von NPH-Insulin (34, 36, 37) (s. dazu auch Abschnitt 3.2.2).

Neben der Tatsache, dass Insulinanaloga weltweit in der Versorgung etablierte Wirkstoffe sind, 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 fließen in die vorliegende Nutzenbewertung RCT mit Insulinanaloga, die Novo Nordisk als ZVT betrachtet, als auch RCTs mit Humaninsulin, die der G-BA als ZVT bestimmt hat, ein.

Nachfolgend werden die relevanten Angaben aus den Fachinformationen für die in der Nutzenbewertung betrachteten Wirkstoffe der Übersichtlichkeit halber dargestellt (s. Tabelle 4-2 (38)). Bei der Intervention handelt es sich um Insulin degludec (Tresiba®).

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

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Insulin degludec in Kombination mit kurz wirkendem Insulin bei Diabetes mellitus Typ 1	„Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.“ „Tresiba® ist ein Basalinsulin zur einmal täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.“ „Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba® mit kurz wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.“
Quelle: (38, 39)	

Da die eingeschlossenen Studien alle Insulin degludec gegen Insulin glargin (Lantus®) jeweils in Kombination mit Insulin aspart (NovoRapid®) vergleichen, werden nachfolgend die relevanten Angaben aus den Fachinformationen für IGLar und IAsp dargestellt (40, 41).

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

Behandlung in der Interventionsgruppe	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Insulin glargin bei Diabetes mellitus Typ 1	„Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter.“
Insulin aspart bei Diabetes mellitus Typ 1	„Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab

	dem Alter von 2 Jahren.“
Quelle: (40, 41)	

Die Zulassungsvoraussetzungen für Insulin degludec und Insulin glargin in der Behandlung des Typ 1 Diabetes melitus stimmen weitgehend überein. Es besteht lediglich ein Unterschied in den zugelassenen Altersgruppen. Aufgrund der Zulassung für Insulin degludec kommen für die Nutzenbewertung lediglich erwachsene Patienten in Frage. Vor dem Einschluss in die Nutzenbewertung wurde daher überprüft, ob in den entsprechenden Studien lediglich erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen waren.

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

Zusätzlich wurde überprüft, ob die in den Studien eingesetzten Dosierungen bzw. Art der Anwendung in Deutschland zugelassen sind.

Endpunkte

Mindestens einer der folgenden, in der Nutzenbewertung beim Diabetes mellitus Typ 1 etablierten, patientenrelevanten Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein. Die nachfolgende Liste basiert auf bereits durchgeführten Nutzenbewertungen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 des IQWiG (4, 5).

- **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}-Wertes)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - 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 randomisierte kontrollierte Studien (RCT, *Randomized Controlled Trials*) betrachtet, da sie - sofern methodisch adäquat durchgeführt - mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die methodische Qualität der eingeschlossenen RCT wurde anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (s. Anhang 4-F).

Studiendauer

Die *European Medicines Agency* (EMA) empfiehlt für konfirmatorische Studien zu Insulinprodukten eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten (3).

Basierend auf der Leitlinie der EMA für die klinische Prüfung von Antidiabetika wurde eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten gewählt (3).

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

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

Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	Details
Einschlusskriterien	
Population ¹	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 laut Studienangabe, für die eine Behandlung mit Insulin degludec (1x täglich) in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin in Frage kommt
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec (1x täglich) in Kombination mit

Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	Details
	einem kurz wirkenden Insulin innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkenden Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) • Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte muss berichtet sein.
Studientypen	RCT (direkter Vergleich mit Vergleichstherapie)
Studiendauer	Studiendauer \geq sechs Monate (bzw. ≥ 24 Wochen)
Ausschlusskriterien	
Tierexperimentelle Studien	
Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
Keine Ergebnisse verfügbar, d. h. weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o. ä.; narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials	

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[®], EMBASE[®] Alert
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

Die bibliografische Suche wurde am 21.01., 22.01. und am 29.01.2014 durchgeführt. Ein Update der Suchen erfolgte am 26.02.2014. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Pro Datenbank wurde eine Suche zu klinischen Studien mit Insulin degludec (sowie ausgewählten Synonymen) bei Diabetes mellitus Typ 1 durchgeführt. Für MEDLINE und EMBASE[®] (EMBASE[®] Alert) wurde die Suche zusätzlich auf randomisierte

kontrollierte Studien (RCT) eingeschränkt. Duplikate wurden ausgeschlossen. Auf die Einschränkungen der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet. Die detaillierte Darstellung der bibliografischen Literaturrecherche findet sich in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Durchsucht wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov* (<http://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>) und das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (<http://apps.who.int/trialsearch/>) der World Health Organization (WHO).

Eine Suche wurde in jedem Studienregister mit angepasster Suchstrategie vorgenommen. Als Suchbegriffe wurden bei drei Datenbanken die Intervention und die Indikation (inklusive entsprechender Synonyme) verwendet. Bei der Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund wurde zur Steigerung der Sensitivität als Suchstrategie nur die Intervention berücksichtigt. Eine zeitliche Einschränkung der Suche wurde nicht vorgenommen. Die Recherche erfolgte am 21.01., 22.01. und am 31.01.2014. Ein Update der Suchen erfolgte am 26.02.2014.

Zusätzlich zur Suche in den Studienregistern wurde firmenintern nach abgeschlossenen, laufenden sowie ggf. abgebrochenen Studien recherchiert. Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B aufgeführt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Ergebnisse der bibliografischen Recherche sowie der Suche in den Studienregistern wurden zunächst hinsichtlich Dubletten gesichtet und diese entsprechend entfernt. Im Anschluss daran wurden ein Titel-/Abstractscreening und ein Volltextscreening vorgenommen. Die Selektion der Studien erfolgte hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Ausgeschlossen wurden alle Studien, die eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten. Im Falle von Unstimmigkeiten zwischen den Reviewern wurde ein Konsens ermittelt.

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 Behandlers
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte

- B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des ITT-Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte

Das ITT-Prinzip wurde entsprechend den IQWiG-Bewertungen zu Diabetes mellitus Typ 1 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 (4, 5).

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 in 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“ (42).

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

Tabelle 4-5: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage (42)

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥2			
Meta-Analyse statistisch signifikant	Homogen		Heterogen			
	Gleichgerichtete Effekte					
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“ (42).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der durch das CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)-Statement vorgegebenen Standards (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Dazu wurden die Checkliste (43) sowie weitere Ausführungen zu den einzelnen Items (44) herangezogen. Die ausführliche Darstellung für jedes Item findet sich pro Studie in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten

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

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

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. Standardabweichung [SD], Median, Spannweite)
- Geschlecht
- Geografische Region
- Ethnische Zugehörigkeit
- Körpergröße in m: Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)
- Körpergewicht in kg: Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)
- Body-Mass-Index (BMI) in kg/m²: Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)
- Diabetesdauer in Jahren: Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)
- HbA_{1c} in Prozent (%): Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)
- Nüchternplasmaglucoese (*fasting plasma glucose*, NPG) in mmol/l: Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)

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) (45).

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

Mortalität

Die Patientenrelevanz der Untersuchung im Studienverlauf aufgetretener Todesfälle ist selbsterklärend.

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

Morbidität – HbA_{1c}-Wert:

Hohe Blutzuckerwerte können mit dem Auftreten von mikrovaskulären Folgekomplikationen, wie Myokardinfarkten, einhergehen (46-49). 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. Um Änderungen des HbA_{1c}-Wertes sinnvoll interpretieren zu können, ist daher eine gleichzeitige Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien sinnvoll ((4); Seite 9).

Operationalisierung: Die für die Ermittlung des HbA_{1c}-Wertes gesammelten Blutproben wurden mittels einer durch das *National Glycohaemoglobin Standardization Program* zertifizierten Methode untersucht ((50), S.61, Appendix 16.1.10).

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

Das Auftreten von Hypoglykämien kann eine Reihe unerwünschter physiologischer Effekte zur Folge haben. Bei einer Hypoglykämie treten häufig – aber nicht ausschließlich – folgende Symptome auf: Herzklopfen, Zittern, Hunger, Schwitzen, Konzentrationsschwierigkeiten und Verwirrung. Schwere Hypoglykämien können zu Krämpfen, Koma oder sogar zum Tod führen (51, 52). Zudem können sich schwerwiegende Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich Schlafqualität, Fahrverhalten, Arbeitsfähigkeit und Freizeitaktivitäten manifestieren (53). Des Weiteren können oxidativer Stress und kardiale Arrhythmien hervorgerufen werden, die zum plötzlichen Herztod beitragen und ischämische zerebrale Schäden herbeiführen (54).

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 (15, 16) und bis zu 78% der erkrankten Kinder (55, 56) 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 (57). 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 Pharma GmbH 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 4-6) dokumentiert wurde. In seinen Abschlussberichten zu den Nutzendossiers lang wirksamer Insulinanaloge bei Diabetes mellitus Typ 1 (4) und bei Diabetes mellitus Typ 2 (58) 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“ (59) zeigt die folgende Übersicht:

Tabelle 4-6: Hypoglykämie-Definitionen in Novo Nordisk Pharma GmbH-Studien und in IQWiG-Bewertungen im Vergleich mit den Definitionen der ADA/Endocrine Society

Hypoglykämie-Typ nach ADA/Endocrine Society* (52, 59)	Berücksichtigt in...	
	NN-Definition**	IQWiG-Definition
1. Schwere Hypoglykämie (Fremdhilfe benötigt)	Ja	Ja
2. Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie	Ja	Ja***
3. Asymptomatische Hypoglykämie	Ja	Nein
4. Wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämie (typische HG-adäquate Symptome ohne zeitgleich erhobenen BZ-Messwert)	Nein	Nein
5. Pseudo-Hypoglykämie (typische HG-adäquate Symptome, BZ-Messwert im unteren Normbereich nahe 4,0 mmol/l)	Nein	Nein
* Schwellenwert 3,9 mmol/l ** Schwellenwert 3,1 mmol/l *** Kein bestimmter Schwellenwert vorgegeben, aber Verweis auf (52), die $\leq 3,9$ 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 (4, 58) nicht der Fall: In der Definition der ADA/Endocrine Society (52) werden nicht schwere Hypoglykämien unterschieden in

- Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes (=bestätigte Hypoglykämie),
- Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes mit oder ohne Hypoglykämie-assoziierte Symptome (=biochemische Hypoglykämie),
- 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“ (4) (58).

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.“ (60).

Novo Nordisk Pharma GmbH sieht die Operationalisierung des Endpunktes Hypoglykämien als „bestätigte Hypoglykämien“ (schwere Hypoglykämien, nicht schwere Hypoglykämien mit und ohne Symptome, jeweils auf Basis der Novo Nordisk Pharma GmbH 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 (60). 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% (61) sank. Die Novo Nordisk Pharma GmbH 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 (62) und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien 3-6 fach (63). Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch

vitales – Risiko darstellen (29, 61, 64-67). 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% (61). 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* (64, 68). Die adrenale Gegenregulation mit Glucagonausschüttung und begleitenden Symptomen setzt erst bei etwa 3,6 mmol/l ein (30, 69). 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 (70). Erst im Bereich von 2,8-3,0 mmol/l treten bei den meisten Patienten Hypoglykämie-typische Symptome auf (30). Des Weiteren treten ab <3,2 mmol/l autonome und neuroglykopenische Symptome ein, gefolgt von neurophysiologischer Dysfunktion, EEG Veränderungen und kognitiven Veränderungen (62, 71). 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*“ (4, 58) 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* (64, 68). Damit ein prophylaktischer Schwellenwert für den Patienten von klinischer Relevanz ist, muss er naturgemäß höher liegen als ein Grenzwert, ab dem eine Schädigung mit großer Sicherheit eintritt, um dem Patienten ausreichend Zeit für das Ergreifen von Gegenmaßnahmen zu ermöglichen.

In Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der glykämischen Schwellen wurden intraindividuelle Schwankungen von etwa 0,2 mmol/l beim Gesunden gefunden (72). 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 (65). 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“ (4, 58).

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 (4, 58) 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 (67, 73). Für diesen Personenkreis ist es besonders wichtig, Hypoglykämien konsequent zu vermeiden (66, 69), da sie einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien ausgesetzt sind (73). 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 (73, 74). 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 (73). 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 (75). Andererseits stellt der HAAF auch eine maladaptive Reaktion dar (59), da die Störung der

Gegenregulierung und die Unawareness das Risiko einer schweren Hypoglykämie mit ihrer Morbidität und potenziellen Mortalität erhöht (73).

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 (29, 61, 64-67).

Abschließend scheint es aus Sicht der Novo Nordisk Pharma GmbH 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 Pharma GmbH 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 Blutzuckerswellenwert [3,1 mmol/l] in Verbindung mit hypoglykämischen Symptomen) eine äußerst konservative Annahme dar, die kaum Spielraum für eine subjektive Interpretation lässt und valide Aussagen über hypoglykämische Ereignisse ermöglicht.

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

Unerwünschte Ereignisse: Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Vorkommnis unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung, das im Safety Analysis Set 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 speziellen unerwünschten Ereignissen, wie kardiovaskulären Ereignissen, zu erheben. Diese wurden im klinischen Studienbericht unter den entsprechenden UE- und SUE-Abschnitten dokumentiert.

Als kardiovaskuläres Ereignis galt dabei jegliches kardiovaskuläre Ereignis, für das 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 (58, 76, 77).

Beim TRIM-D-Fragebogen handelt es sich um ein seitens 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 pharmazeutische Unternehmer, der im vorliegenden Dossier zur frühen Nutzenbewertung einen Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel nachweist, daher wird auf die Verwendung dieses Fragebogens im Folgenden verzichtet, um eine Verzerrung der entsprechenden Ergebnisse auszuschließen.

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

Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse der DiabMedSat-, DPM- und TRIM-D-Fragebögen im Kapitel zur Lebensqualität jedoch im Abschnitt zu den Ergebnissen des SF-36-Fragebogens erwähnt.

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 (78, 79).

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 assoziierten 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 Effekten⁶ 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

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten

Zur meta-analytischen Auswertung der Ergebnisse liegt eine aktuell publizierte, prospektive Meta-Analyse von *Ratner et al.* (6) vor. Die Autoren fassen die Studien RCT NN1250-3583 und RCT NN1250-3770 hinsichtlich folgender Endpunkte zusammen:

- Patienten mit bestätigter Hypoglykämie ($<3,1$ mmol/l) und schweren Episoden
- Patienten mit nächtlicher bestätigter Hypoglykämie (bestätigte Hypoglykämie im Zeitraum zwischen inkl. 00:01 bis inkl. 05:59)
- Patienten mit schwerer Hypoglykämie (Patient benötigte aufgrund der Hypoglykämie Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten, erhielt Glucagon i. m./s. c. oder Glucose i. v.)

Die quantitative Zusammenfassung erfolgt als Meta-Analyse individueller Patientendaten (*Individual Patient Data*, IPD) jeder einbezogenen Studie. Beide einbezogenen Studien sind randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische *Treat-to-Target*-Studien der klinischen Phase-IIIa von 52 Wochen (NN1250-3583) bzw. 26 Wochen Dauer (NN1250-3770). Bei der Studie NN1250-3770 wird der Studienarm mit flexibler Dosierung nicht einbezogen: In diesem Arm wurde Insulin degludec nach einem vorgeschriebenen Schema in Intervallen von 8-40 Stunden verabreicht, was nicht der vorgesehenen klinischen Anwendung von IDeg entspricht.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Die Meta-Analysen wurden auf Basis vorheriger Diskussion und Abstimmung mit den Zulassungsbehörden durchgeführt und durch diese - vor Entblindung der Daten der einzelnen Studien - einem Review unterzogen. Den Kommentaren der Reviewer wurde in Form zusätzlicher Analysen Rechnung getragen (Auswertung von Hypoglykämien während der Erhaltungsphase nach dem Erreichen einer stabilen glykämischen Kontrolle und einer stabilen Dosis nach aktiver Titration). Die Analyse wurde für das FAS (*Full Analysis Set*) durchgeführt.

Primärer Endpunkt dieser Analyse waren die bestätigten Hypoglykämien. Nächtliche bestätigte Episoden sowie schwere Hypoglykämien (als Teilmenge aller bestätigten Episoden) wurden separat ausgewertet.

Veränderungen der hypoglykämischen Raten wurden zwischen den Studienarmen während der Titrationsphase (Behandlungswochen 0 bis inkl. 15) und der Erhaltungsphase (Woche 16 bis Studienende) verglichen. Gemessen wurden dabei Hypoglykämien, welche zwischen dem ersten Behandlungstag bis zu 7 Tage nach Behandlungsende auftraten (behandlungsbedingte hypoglykämische Episoden).

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

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 Meta-Analyse von *Ratner et al.* wurden Sensitivitätsanalysen sowohl ohne Kovariate als auch mittels Berücksichtigung der Behandlungsinteraktion als zufälligem Effekt durchgeführt (6). Die hypoglykämischen Raten werden als Anzahl Episoden pro Patientenjahr

Expositionsdauer dargestellt. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen werden als Rate Ratio (RR; IDeg/IGlar) mit ihrem 95%igen Konfidenzintervall berichtet.

Gesonderte Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, im Folgenden werden jedoch die vorliegenden Sensitivitätsanalysen aus dem jeweiligen *Clinical Study Report* (CSR) der Einzelstudien berichtet.

In den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 wurden Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ anhand des *Per-Protocol-Sets* (PPS) durchgeführt.

Sämtliche nach der Randomisierung und zu den geplanten Zeiten gemessenen HbA_{1c}-Werte wurden zudem, soweit möglich, in einem gemischten linearen Modell mithilfe einer unstrukturierten Residual-Kovarianzmatrix analysiert. Diese Vorgehensweise beruhte auf der Annahme, dass lediglich zufällige Daten fehlten (*Missing at Random*, MAR) gemäß der von Rubin definierten Taxonomie (80). Die Ergebnisse sollten mit denjenigen verglichen werden, die mittels der *Last Observation Carried Forward* (LOCF)-Methode auf fehlende Daten hin adjustiert wurden. Jegliche ausgeprägte Diskrepanz bezüglich der Behandlungsunterschiede zwischen dem MAR- und LOCF-Ansatz sollte im Studienbericht dokumentiert werden.

Die Änderung eines HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem jeweiligen Wert zu Studienbeginn wurde zudem mithilfe eines Modells untersucht, das lediglich 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 fixen 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-Regressionsen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

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

A priori geplante Subgruppenanalysen

In den jeweiligen Studienprotokollen der beiden Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 waren keine zu analysierenden Subgruppenmerkmale oder Subgruppenanalysen vorab definiert und geplant.

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 möglich⁹. 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“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch

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

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹², sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

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.⁽⁸¹⁻⁸⁴⁾Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

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).*

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹³ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da zwei direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichende RCT vorliegen.

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 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NN1050-4008	nein	ja	abgeschlossen	5 Tage	IDeg IDeg/IAsp IDeg/IAsp 15 IAsp Placebo
NN1250-1835	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	IDeg (D)+IAsp IDeg (E)+IAsp IGlar+IAsp
NN1250-1876	ja	ja	abgeschlossen	24 Stunden	IDeg IGlar
NN1250-1991	ja	ja	abgeschlossen	24 Stunden	IDeg IGlar
NN1250-1993	ja	ja	abgeschlossen	8 Tage	IDeg IGlar
NN1250-1994	ja	ja	abgeschlossen	6 Tage	IDeg IGlar
NN1250-1995	ja	ja	abgeschlossen	7 Tage	IDeg IGlar
NN1250-1996	ja	ja	abgeschlossen	24 Stunden	IDeg IDet
NN1250-3538	ja	ja	abgeschlossen	46 Stunden	IDeg IGlar
NN1250-3561	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	IDeg+IAsp IDet+IAsp
NN1250-3569	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	IDeg+IAsp IDet+IAsp
NN1250-3583	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	IDeg+IAsp IGlar+IAsp
NN1250-3585	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	IDeg+IAsp, IDet+IAsp
NN1250-3644	ja	ja	laufend	104 Wochen	IDeg+IAsp IGlar+IAsp
NN1250-3725	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	IDeg+IAsp IDet+IAsp
NN1250-3765	ja	ja	abgeschlossen	9 Tage	IDeg Placebo
NN1250-3770 und NN1250-3770 - Verlängerung	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	IDeg+IAsp IDeg Flex+IAsp IGlar+IAsp

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NN1250-3874	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	IDeg IGlar
NN1250-3995	nein	ja	laufend	16 Wochen	IDeg+IAsp IGlar+IAsp
NN1250-3999	nein	ja	abgeschlossen	3 Stunden	IDeg IGlar
NN5401-1718	ja	ja	abgeschlossen	14 Tage	IDeg Isophane Humaninsulin Placebo
NN5401-1719	ja	ja	abgeschlossen	4 Tage	IDeg IGlar
NN5401-1738	ja	ja	abgeschlossen	4 Tage	IAsp 30, biphasisch IAsp IDeg IDeg/IAsp 30 IDeg/IAsp 40 IDeg/IAsp 50
NN5401-1959	ja	ja	abgeschlossen	5 Tage	IDeg IDeg/IAsp 30 IDeg/IAsp 40 IDeg/IAsp 45 IDeg/IAsp 55 IAsp IAsp 30, biphasisch Placebo
NN5401-1977	ja	ja	abgeschlossen	5Tage	IDeg IAsp IDeg/IAsp
NN5401-3857	ja	ja	abgeschlossen	1 Tag	IDeg IAsp IDeg/IAsp

IAsp: Insulin aspart, IDeg: Insulin degludec, IDeg/IAsp: Insulin degludec/Insulin aspart, IDet: Insulin detemir, IGlar: Insulin glargin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 26.02.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN1050-4008	Verletzt Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkendem Insulin
NN1250-1835	Verletzt Einschlusskriterium Studiendauer ≥ 24 Wochen
NN1250-1876	Verletzt Einschlusskriterium Patientenrelevante Endpunkte
NN1250-1991	Verletzt Einschlusskriterium Patientenrelevante Endpunkte
NN1250-1993	Verletzt Einschlusskriterium Patientenrelevante Endpunkte
NN1250-1994	Verletzt Einschlusskriterium Patientenrelevante Endpunkte
NN1250-1995	Verletzt Einschlusskriterium Patientenrelevante Endpunkte
NN1250-1996	Verletzt Einschlusskriterium Patientenrelevante Endpunkte
NN1250-3538	Verletzt Einschlusskriterium Studiendauer ≥ 24 Wochen
NN1250-3561	Verletzt Einschlusskriterium Population (Patienten < 18 Jahre)
NN1250-3569	Verletzt Einschlusskriterium Studiendauer ≥ 24 Wochen
NN1250-3585	Verletzt Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkendem Insulin
NN1250-3644	Verletzt Einschlusskriterium Studientyp (Nicht-RCT)
NN1250-3725	Verletzt Einschlusskriterium Studientyp (Nicht-RCT)
NN1250-3765	Verletzt Einschlusskriterium Patientenrelevante Endpunkte
NN1250-3874	Verletzt Einschlusskriterium Studiendauer ≥ 24 Wochen
NN1250-3995	Verletzt Einschlusskriterium Studiendauer ≥ 24 Wochen
NN1250-3999	Verletzt Einschlusskriterium Patientenrelevante Endpunkte
NN5401-1718	Verletzt Einschlusskriterium Studiendauer ≥ 24 Wochen
NN5401-1719	Verletzt Einschlusskriterium Studiendauer ≥ 24 Wochen
NN5401-1738	Verletzt Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkendem Insulin
NN5401-1959	Verletzt Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkendem Insulin
NN5401-1977	Verletzt Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkendem Insulin
NN5401-3857	Verletzt Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkendem Insulin

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

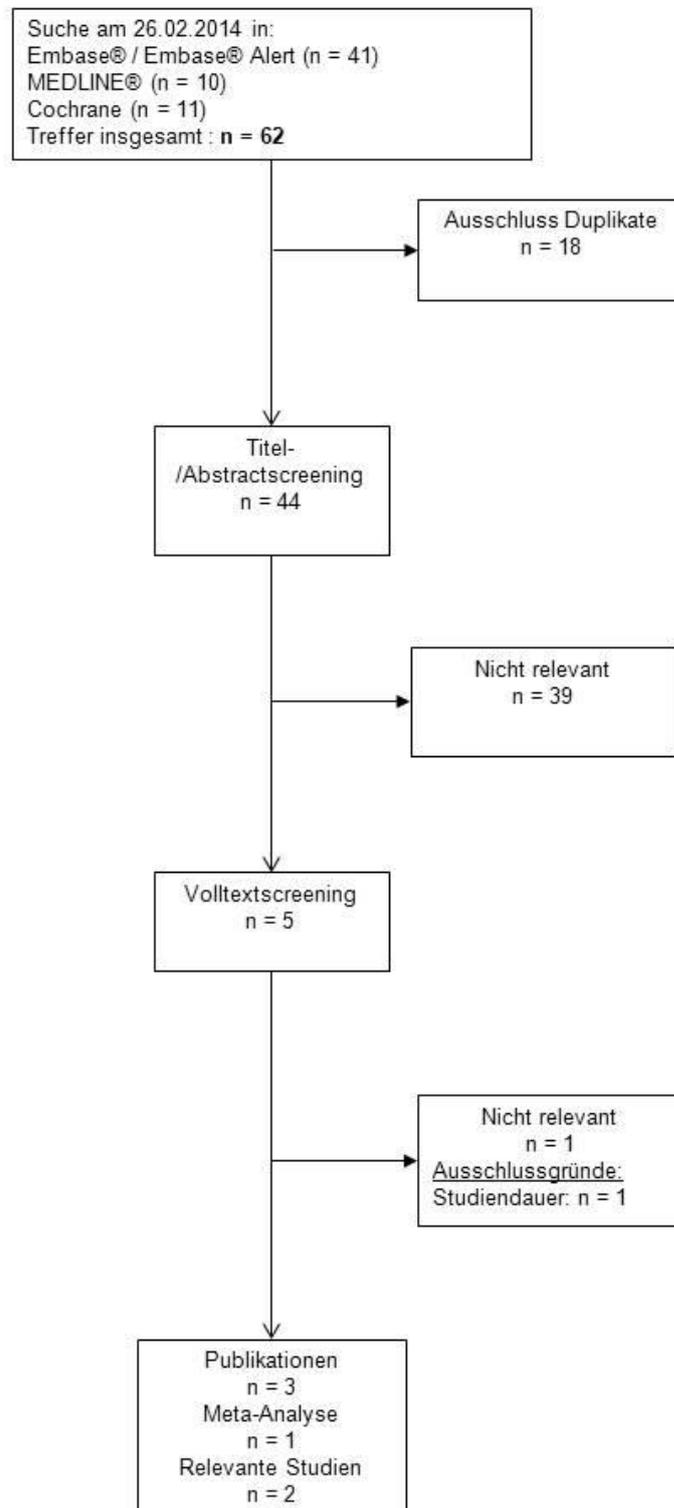


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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) 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 4-9: 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)
NN1250-3583	<p>Clinicaltrials.gov: NCT00982228 (85)</p> <p>EU Clinical Trials Register: EudraCT Number: 2008-005774-13 (86)</p> <p>ICTRP Search Portal: EUCTR2008-005774-13-GB (87)</p>	ja	ja (21, 22, 88)	abgeschlossen
NN1250-3770	<p>Clinicaltrials.gov: NCT01079234 (89)</p> <p>EU Clinical Trials Register: EudraCT Number: 2009-012923-27 (90)</p> <p>ICTRP Search Portal: EUCTR2009-012923-27-NO (91)</p>	ja	ja (20, 92)	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 4-9 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 Registerrecherche in den Studienregistern (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials, ICTRP Search Portal und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund) wurde zwischen dem 21.-31.01.2014 durchgeführt. Ein Update der Suchen erfolgte am 26.02.2014.

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 4-10: 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						
keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NN1250-3583	ja	ja	nein	ja (50)	ja (85-87)	ja (21, 22, 88)
NN1250-3770	ja	ja	nein	ja (93)	ja (89-91)	ja (20, 92)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p>						

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])
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.

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

Tabelle 4-11: 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
NN1250-3583	RCT, offen, parallel, multizentrisch, <i>Treat-to-Target</i>	Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1	IDeg OD + IAsp (n=472) IGlar OD + IAsp (n=157)	Behandlung: 52 Wochen Verlaufskontrolle: 1 Woche	Europa (Deutschland, Frankreich, Großbritannien), Russland, Südafrika, USA 09/2009–11/2010	<p>Patientenrelevante Endpunkte:</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Änderung von Ausgangswert zu Woche 52 <p><u>Sekundärer Endpunkt:</u></p> <p>Nach 52 Wochen Behandlung gegenüber Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität: Veränderung der physischen und mentalen Summscores auf dem SF-36-Fragebogen <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestätigte ○ Nächtliche ○ Schwere • Inzidenz von UE • Inzidenz von SUE • Therapieabbrüche

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						aufgrund von UE
NN1250-3770	RCT, offen, parallel, multizentrisch, <i>Treat-to-Target</i>	Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1	IDeg Flex + IAsp (n=164) IDeg OD + IAsp (n=165) IGlar OD + IAsp (n=164)	Behandlung: 26 Wochen Verlaufskontrolle: 1 Woche	Europa (Deutschland, Frankreich, Großbritannien), Russland, Südafrika, USA 09/2009–11/2010	Patientenrelevante Endpunkte: <u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c}-Änderung von Ausgangswert zu Woche 26 <u>Sicherheitsendpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none"> Bestätigte Nächtliche Schwere Inzidenz von UE Inzidenz von SUE Therapieabbrüche aufgrund von UE
Flex: IDeg Forced Flex (forciert mit flexibler Applikation); HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec, IGlar: Insulin glargin; RCT: Randomized Controlled Trial; SF-36: Short-Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Kontrollgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
NN1250-3583	IDeg OD abends + IAsp (Bolus) vor jeder Mahlzeit (≥3x täglich)		IGlar OD + IAsp (Bolus) vor jeder Mahlzeit (≥3x täglich)	<u>Titration des Basalinsulins</u> Auf Basis der mittleren SMPG- Werte vor dem Frühstück der vorhergehenden 2-3 Tage <u>Titration des Bolusinsulins</u> Auf Basis der SMPG-Werte vor den Mahlzeiten
NN1250-3770	IDeg OD abends + IAsp (Bolus) vor jeder Mahlzeit (≥3x täglich)	IDeg Flex Dosierungsregime: IDeg OD mit rotierendem Zeitplan und 8-, 24- oder 40- stündigen Intervallen zwischen den Dosen + IAsp (Bolus) vor jeder Mahlzeit (≥3x täglich)	IGlar OD + IAsp (Bolus) vor jeder Mahlzeit (≥3x täglich)	<u>Titration des Basalinsulins</u> Auf Basis der mittleren SMPG- Werte vor dem Frühstück der vorhergehenden 2-3 Tage <u>Titration des Bolusinsulins</u> Auf Basis der SMPG-Werte vor den Mahlzeiten
Flex: IDeg Forced Flex (forciert mit flexibler Applikation); IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec, IGLar: Insulin glargin; SMPG: Self Measured Plasma Glucose				

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	NN1250-3583		NN1250-3770		
	IDeg OD + IAsp N=472	IGlar OD + IAsp N=157	IDeg OD + IAsp N=165	IDeg Flex + IAsp N=164	IGlar OD + IAsp N=164
Geschlecht (n [%])					
Weiblich	194 (41,1)	67 (42,7)	71 (43,0)	62 (37,8)	76 (46,3)
Männlich	278 (58,9)	90 (57,3)	94 (57,0)	102 (62,2)	88 (53,7)
Alter (n [%])					
18-65 Jahre	443 (93,9)	147 (93,6)	151 (91,5)	155 (94,5)	156 (95,1)

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

>65 Jahre	29 (6,1)	10 (6,4)	14 (8,5)	9 (5,5)	8 (4,9)
Geografische Region					
Belgien	n. a.	n. a.	14 (8,5)	6 (3,7)	8 (4,9)
Deutschland	37 (7,8)	9 (5,7)	18 (10,9)	29 (17,7)	24 (14,6)
Frankreich	24 (5,1)	7 (4,5)	n. a.	n. a.	n. a.
Großbritannien	13 (2,8)	7 (4,5)	22 (13,3)	14 (8,5)	25 (15,2)
Norwegen	n. a.	n. a.	8 (4,8)	7 (4,3)	6 (3,7)
Polen	n. a.	n. a.	15 (9,1)	18 (11,0)	17 (10,4)
Russische Föderation	45 (9,5)	16 (10,2)	n. a.	n. a.	n. a.
Südafrika	25 (5,3)	7 (4,5)	n. a.	n. a.	n. a.
USA	328 (69,5)	111 (70,7)	88 (53,3)	90 (54,9)	84 (51,2)
Ethnizität					
Hispanisch oder lateinamerikanisch	22 (4,7)	10 (6,4)	3 (1,8)	9 (5,5)	5 (3,0)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	450 (95,3)	147 (93,6)	162 (98,2)	155 (94,5)	159 (97,0)
Ethnische Zugehörigkeit					
Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,2)	0	0	0	0
Asiatisch, nicht indisch	5 (1,1)	3 (1,9)	0	1 (0,6)	1 (0,6)
Asiatisch-indisch	1 (0,2)	0	0	0	0
Ureinwohner Hawaiis/ Pazifikinsulaner	0	1 (0,6)	0	0	0
Schwarz oder afroamerikanisch	9 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,8)	5 (3,0)	1 (0,6)
Weiß	437 (92,6)	148 (94,3)	161 (97,6)	158 (96,3)	162 (98,8)
Andere	19 (4,0)	2 (1,3)	1 (0,6)	0	0
Flex: IDeg Forced Flex (forciert mit flexibler Applikation); IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec, IGLar: Insulin glargin; n. a.: not available (nicht vorhanden)					

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Charakteristika zu Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	NN1250-3583		NN1250-3770		
	IDeg OD + IAsp N=472	IGlar OD + IAsp N=157	IDeg OD + IAsp N=165	IDeg Flex + IAsp N=164	IGlar OD + IAsp N=164
Alter (Jahre)					
Mittelwert (SD)	42,8 (13,7)	43,7 (13,3)	44,5 (13,1)	42,6 (13,4)	44,1 (12,6)
Median	43,4	44,0	43,6	41,4	44,9
Min–Max	18,4–76,2	19,4–78,2	20,1–76,2	19,3–82,4	20,5–71,6
Körpergröße (m)					
Mittelwert (SD)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)
Median	1,7	1,7	1,7	1,8	1,7
Min–Max	1,4–2,1	1,5–1,9	1,5–1,9	1,5–2,0	1,5–2,0
Körpergewicht (kg)					
Mittelwert (SD)	78,9 (14,3)	78,3 (16,2)	79,5 (15,5)	81,7 (15,5)	80,4 (15,6)
Median	78,5	77,4	79,4	80,8	81,0
Min–Max	46,5–120,2	43,0–123,2	42,3–130,8	46,9–123,7	47,0–120,6
Body Mass Index (kg/m²)					
Mittelwert (SD)	26,3 (3,7)	26,4 (4,2)	26,4 (4,0)	27,0 (3,8)	26,8 (4,0)
Median	26,1	26,2	26,1	27,4	26,5
Min–Max	14,7–34,8	16,6–35,0	16,9–35,1	18,6–35,0	18,4–34,9
Diabetesdauer (Jahre)					
Mittelwert (SD)	19,1 (12,2)	18,2 (11,4)	20,0 (12,5)	17,3 (12,2)	18,2 (11,9)
Median	17,2	15,6	18,1	14,7	15,6
Min–Max	1,0–63,2	1,4–54,3	1,1–51,7	1,1–52,7	1,3–49,1
HbA_{1c} (%)					
Mittelwert (SD)	7,7 (0,9)	7,7 (1,0)	7,7 (0,9)	7,7 (1,0)	7,7 (0,9)
Median	7,6	7,7	7,7	7,7	7,7
Min–Max	5,3–9,9	5,5–9,7	5,2–10,2	5,2–10,0	5,4–9,7
NPG (mmol/l)					
Mittelwert (SD)	9,1 (4,0)	9,7 (4,4)	10,0 (4,0)	9,6 (4,1)	9,7 (4,2)
Median	8,7	9,5	10,0	9,4	9,2
Min–Max	1,4–22,0	2,2–21,8	2,4–23,9	0,9–20,4	2,4–28,1
Flex: IDeg Forced Flex (forciert mit flexibler Applikation); HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IAsp: Insulin aspart;					

IDeg: Insulin degludec, IGlar: Insulin glargin; NPG: Nüchternplasmaglucoese; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-15: Insulinmedikation und Behandlungsregimes zum Zeitpunkt des Screenings

	NN1250-3583		NN1250-3770		
	IDeg OD + IAsp N=472	IGlar OD + IAsp N=157	IDeg OD + IAsp N=165	IDeg Flex + IAsp N=164	IGlar OD + IAsp N=164
Insulinmedikation zum Zeitpunkt des Screenings					
Basal	460 (97,5)	154 (98,1)	165 (100,0)	163 (99,4)	164 (100,0)
IGlar	334 (70,8)	108 (68,8)	107 (64,8)	107 (65,2)	100 (61,0)
IDet	87 (18,4)	34 (21,7)	43 (26,1)	44 (26,8)	47 (28,7)
NPH-Insulin	37 (7,8)	12 (7,6)	14 (8,5)	11 (6,7)	17 (10,4)
IDet +NPH-Insulin	0	0	0	1 (0,6)	0
HI	0	0	1 (0,6)	0	0
IDet+IGlar	1 (0,2)	0	0	0	0
IGlar+NPH-Insulin	1 (0,2)	0	0	0	0
Bolus	472 (100,0)	157 (100,0)	165 (100,0)	163 (99,4)	163 (99,4)
IAsp	244 (51,7)	81 (51,6)	86 (52,1)	77 (47,0)	88 (53,7)
ILis	183 (38,8)	59 (37,6)	68 (41,2)	61 (37,2)	61 (37,2)
HI	23 (4,9)	11 (7,0)	6 (3,6)	14 (8,5)	7 (4,3)
HI+IAsp	1 (0,2)	0	0	0	0
IGlu	21 (4,4)	6 (3,8)	5 (3,0)	11 (6,7)	7 (4,3)
Premix	2 (0,4)	1 (0,6)	0	1 (0,6)	1 (0,6)
BIAsp	0	1 (0,6)	0	1 (0,6)	1 (0,6)
BHI	2 (0,4)	0	0	0	0
Antidiabetische Behandlungsregimes zum Zeitpunkt des Screenings					
Basal 3x täglich +Bolus 3x täglich oder mehr	8 (1,7)	3 (1,9)	0	1 (0,6)	0
Basal 2x täglich +Bolus 3x täglich oder mehr	101 (21,4)	33 (21,0)	48 (29,1)	50 (30,5)	44 (26,8)
Basal 2x täglich +Bolus 2x täglich	9 (1,9)	5 (3,2)	-	-	-
	NN1250-3583		NN1250-3770		

	IDeg OD + IAsp	IGlar OD + IAsp	IDeg OD + IAsp	IDeg Flex + IAsp	IGlar OD + IAsp
	N=472	N=157	N=165	N=164	N=164
Insulinmedikation zum Zeitpunkt des Screenings					
Basal 1x täglich +Bolus 3x täglich oder mehr	335 (71,0)	108 (68,8)	117 (70,9)	112 (68,3)	119 (72,6)
Basal 1x täglich +Bolus 2x täglich	5 (1,1)	3 (1,9)	-	-	-
Basal 1x täglich +Premix 2x täglich	-	-	0	0	1 (0,6)
Basal 1x täglich +Bolus 3x täglich +Premix 2x täglich	0	1 (0,6)	-	-	-
Andere (Premix 2x täglich)	-	-	0	1 (0,6)	0
Basal 2x täglich +Bolus 1x täglich	1 (0,2)	0	-	-	-
Basal 1x täglich +Bolus 1x täglich	1 (0,2)	1 (0,6)	-	-	-
Premix 2x täglich +Bolus 2x täglich	2 (0,4)	0	-	-	-
BIasp: Biphasisches Insulin aspart; BHI: Biphasisches Humaninsulin; Flex: IDeg Forced Flex (forciert mit flexibler Applikation); HI: Humaninsulin; IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; IGlar: Insulin glargin; IGlu: Insulin glulisin; ILis: Insulin lispro; NPH: Neutral Protamin Hagedorn					

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.

Bei den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 handelt es sich um konfirmatorische, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, multinationale, parallele und offene *Treat-to-Target*-Studien mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit der 1x täglichen Gabe von IDeg und IGlar als Basalinsulin miteinander zu vergleichen. Beide Medikationen wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Alter von ≥ 18 Jahren als Basal-Bolus-Therapieregime in Kombination mit IAsp als Mahlzeiteninsulin verabreicht. In Studie NN1250-3770 existierte ein dritter Studienarm, der eine flexible Gabe von IDeg vorsah. Der primäre Wirksamkeitsparameter in beiden Studien war die Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Studienverlauf bis Woche 52 bzw. Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert.

Es wurde in allen Behandlungsarmen IAsp als Mahlzeiteninsulin gewählt, um eine Standardisierung zwischen den Gruppen zu erzielen. Der multinationale Ansatz der Studien diente der Erhebung von für verschiedene demografische Eigenschaften anwendbaren Ergebnissen. Die Wahl eines parallelen anstatt eines *Cross-Over*-Studiendesigns basierte auf der Absicht, das Risiko von Übertragungseffekten zu verringern und die Behandlungsphasen zu kurz wie möglich zu halten. Das Design der zwei Studien wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA/FDA zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 festgelegt (3, 8). Es handelt sich um RCT mit zweiarbigem (NN1250-3583) bzw. dreiarbigem (NN1250-3770), parallelem und offenem Studiendesign. Für die Studien war eine offene Behandlung vorgesehen, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterscheidbar waren. Ein verblindetes Design wäre nur durch die folgenden beiden Ansätze anwendbar gewesen: ein *double-dummy*-Prinzip oder der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens). Beide Möglichkeiten hätten zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

Beide Studien waren als *Treat-to-Target-Design* geplant worden, um Insulinprodukte vergleichen zu können. Dabei wird der Nüchternblutzucker auf ein präspezifiziertes Ziel titriert, um bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle die Sicherheitsprofile vergleichen zu können. Die *Food and Drug Administration (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(8).“

Die Patienten nahmen an einer Screeningvisite (1. Visite) teil, gefolgt von einer Randomisierungsvisite (2. Visite) etwa eine Woche später. Die Patienten in Studie NN1250-3583 wurden im Verhältnis 3:1 in die Behandlungsarme mit IDeg OD (am Abend) und IGLar OD (gemäß Zulassungsvorschrift) randomisiert, und in Studie NN1250-3770 im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme IDeg im flexiblen Behandlungsregime (IDeg Flex), IDeg OD (am Abend), IDeg Flex und IGLar OD (gemäß Zulassungsvorschrift).

Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden die Patienten von der Behandlung ihres vorhergehenden Basalinsulins auf IDeg oder IGLar umgestellt. Handelte es sich bei der vorhergehenden Behandlung um eine 1x tägliche Insulingabe, wurde für die erste Dosis von IDeg oder IGLar dieselbe Anzahl Einheiten verschrieben. Erfolgte die Verabreichung des vorhergehenden Basalinsulins öfter als 1x täglich, wurde die Gesamttagesdosis berechnet und für die erste Dosis von IDeg dieselbe Anzahl Einheiten als 1x tägliche Dosis verschrieben. Für die erste Dosis von IGLar wurde eine Dosisreduktion um 20-30% empfohlen und diese ebenfalls als 1x tägliche Dosis verschrieben.

Die Dauer der primären Behandlungsphase in Studie NN1250-3583 betrug 52 Wochen, in Studie NN1250-370 betrug sie 26 Wochen. In dieser Phase wurden die Patienten gemäß Zuteilung in den entsprechenden Behandlungsarm wie folgt behandelt:

- Studie NN1250-3583:

- IDeg OD: IDeg wurde einmal täglich beim Abendessen injiziert.
- IGLar OD: IGLar wurde gemäß lokalem Label jeden Tag zur selben Zeit injiziert.
- Studie NN1250-3770:
 - IDeg Flex: IDeg wurde im Intervall von ungefähr 8-40 Stunden zwischen den einzelnen Dosierungen injiziert.
 - IDeg OD: IDeg wurde einmal täglich beim Abendessen injiziert.
 - IGLar OD: IGLar wurde gemäß lokalem Label jeden Tag zur selben Zeit injiziert.

Tabelle 4-16: Injektionsplan und Dosierungsintervalle im IDeg Flex-Regime

Wochentag	Injektionszeit	Intervall zwischen den IDeg-Injektionen
Montag	Morgens	Minimal 8 Stunden
Dienstag	Abends	Maximal 40 Stunden
Mittwoch	Morgens	Minimal 8 Stunden
Donnerstag	Abends	Maximal 40 Stunden
Freitag	Morgens	Minimal 8 Stunden
Samstag	Abends	Maximal 40 Stunden
Sonntag	Abends	Ungefähr 24 Stunden
IDeg Flex: Fixed flexible Dosierungsregime; IDeg: Insulin degludec		

An Studie NN1250-3583 schloss sich eine 52-wöchige, an die Studie NN1250-3770 eine 26-wöchige Verlängerungsphase an. Beide Verlängerungsphasen dienten der Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten. Da es den Patienten nach der randomisierten Phase freigestellt war, die zugeteilte Behandlung weiterzuführen oder die Studie und die Behandlung zu beenden, lag der Anteil der Patienten, die an der Verlängerungsphase teilnahmen in beiden Studien bei ca. 75%. Aufgrund dessen und weil eine adäquate Randomisierung nicht mehr gewährleistet war, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase ein hohes Verzerrungspotenzial auf und können für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Nach der Behandlungsphase wurden alle Patienten im Rahmen der Verlaufskontrollphase auf NPH-Insulin als Basalinsulin umgestellt und erhielten weiterhin IAsp als Mahlzeiteninsulin. Die Verlaufskontrollvisite fand für alle Patienten innerhalb von einer Woche nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation statt und wurde auch für Patienten angeboten, welche die Studie vorzeitig abbrachen.

Das Studiendesign der beiden Studien ist schematisch für Studie NN1250-3583 in Abbildung 2 und für Studie NN1250-3770 in Abbildung 3 zusammengefasst dargestellt.

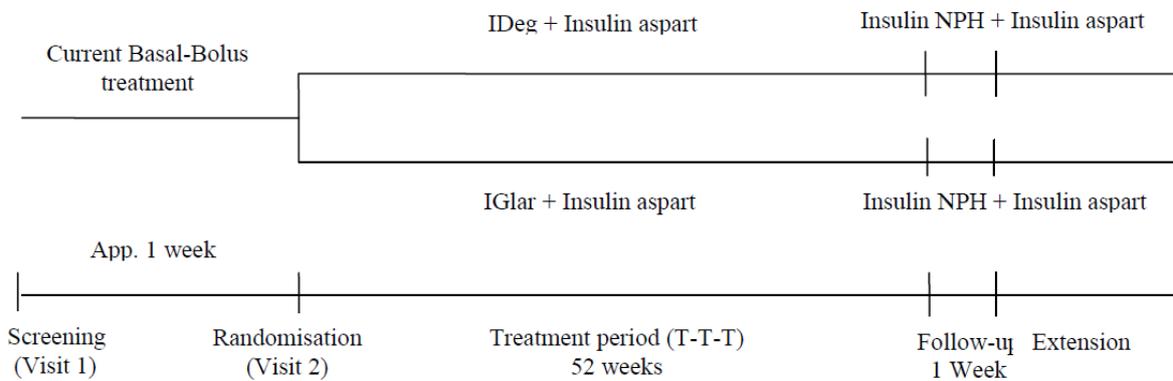


Abbildung 2: Studiendesign der Studie NN1250-3583 (50)

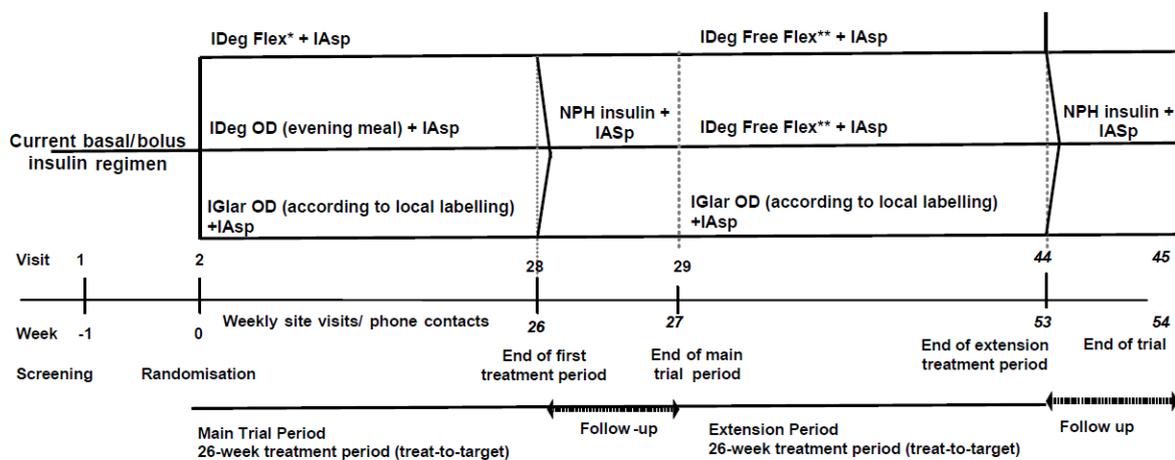


Abbildung 3: Studiendesign der Studie NN1250-3770 (93)

Ein seitens der Firma Novo Nordisk internes Sicherheitskomitee führte ständige Sicherheitsüberprüfungen durch, ein unabhängiges *Event Adjudication Committee* sollte ferner ständige Untersuchungen, Standardisierungen und Beurteilungen kardiovaskulärer Ereignisse vornehmen.

Titration der Insulindosen

Die Titration sowohl der Basal- als auch der Bolusinsulin-Dosis erfolgte innerhalb der Behandlungsphasen eigenständig anhand der SMPG-Werte von den Patienten gemäß der in Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 dargestellten Titrationsrichtlinien.

Tabelle 4-17: Titrationsalgorithmus zur Adjustierung der Basalinsulin-Dosis (IDeg oder IGLar)

Mittlere selbst gemessene Plasmaglucosewerte (SMPG) vor dem Frühstück der vorhergehenden 2-3 Tage		Adjustierung (U)
(mmol/l)	(mg/dl)	
<3,1	<56	-4 ^a
<3,9	<70	-2 ^b
<5,0	<90	0
<10,0	<180	+2
<15,0	<270	+4
≥15,0	≥270	+6

IDeg: Insulin degludec; IGLar: Insulin glargin; U: Unit (Einheit)
a: Sofern Dosis >45 U, ausgehend von Dosisreduktion von 10%
b: Sofern Dosis >45 U, ausgehend von Dosisreduktion von 5%

Tabelle 4-18: Titrationsalgorithmus zur Adjustierung der Bolusinsulin-Dosis (IAsp)

Mittlere selbst gemessene Plasmaglucosewerte (SMPG) vor den Mahlzeiten		Adjustierung (U)
(mmol/l)	(mg/dl)	
<5,0	<90	0
5,0–8,0	90–144	+2
8,0–10,0	144–180	+3
≥10,0	≥180	+4

IAsp: Insulin aspart; U: Unit (Einheit)

Die Dosis des Basalinsulins sollte anhand der SMPG-Werte der vorhergehenden zwei bis drei Tage adjustiert werden. Die Dosis des Bolusinsulins sollte täglich auf Basis der SMPG-Werte vor dem Mittagessen, vor dem Abendessen und vor dem Zubettgehen des Vortages angepasst werden.

Patientenpopulationen

Die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von IDeg bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 zu untersuchen. Die Patientenpopulationen bestanden aus erwachsenen Probanden (≥ 18 Jahre alt) mit seit mindestens einem Jahr diagnostiziertem T1DM. Eine klinisch bestätigte Diagnose des T1DM seit mindestens einem Jahr war notwendig um sicherzustellen, dass ausschließlich Patienten mit T1DM in die Studien eingeschlossen wurden.

Die Patienten mussten innerhalb der letzten drei Monate mit injektionsbasierten Basal-Bolus-Therapieregimes, bestehend aus entweder einer oder zwei Basalinjektionen und mindestens drei Bolusinjektionen, behandelt worden sein. Dies sollte sicherstellen, dass die Patienten auf das entsprechende Basal-Bolus-Therapieregime eingestellt worden waren, bevor die in den Studien angewandten, intensiven *Treat-to-Target*-Behandlungen begonnen wurden, sowie dass Patienten ausgeschlossen wurden, die innerhalb von drei Monaten vor Einschluss in die Studie Insulinpumpen verwendeten.

Zudem mussten die Patienten einen HbA_{1c}-Wert von $\leq 10,0\%$ aufweisen.

Ein Grenzwert des BMI von $\leq 35,0 \text{ kg/m}^2$ wurde gewählt, um eine möglichst breite Patientenpopulation einzuschließen und gleichzeitig extrem adipöse Patienten mit einer etwaigen Insulinresistenz auszuschließen.

Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind unter Punkt 4a der Tabelle 4-52 und der Tabelle 4-53 in Anhang 4-E des vorliegenden Nutzendossiers beschrieben.

Die Analyse des primären Endpunktes (Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Studienverlauf im Vergleich zum Ausgangswert zwischen IDeg Flex und IGlax bzw. zwischen IDeg Flex und IDeg OD) erfolgte mittels einer Varianzanalyse (ANOVA)-Modells mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und der antidiabetischen Medikation zu Studienbeginn als fixe Effekte sowie dem Alter und dem HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als Kovariablen. Die Analyse unerwünschter Ereignisse erfolgte deskriptiv. Als Datengrundlage für die Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte diente das FAS. Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte erfolgte auf Basis des SAS. Sowohl die ITT-Population als auch die SAS-Population umfasste alle Studienteilnehmer, die mindestens einmal eine Studienmedikation randomisiert erhalten hatten.

Eigenschaften der Studienpopulationen zu Studienbeginn

Studie NN1250-3583

Die Eigenschaften der Population der Studie NN1250-3583 sind in Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 dargestellt. Die Studienpopulation bestand aus Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit einem mittleren Alter von 43,0 Jahren (Spannweite: 18,4-78,2 Jahre), einer mittleren Diabetesdauer von 18,9 Jahren (Spannweite: 1,0-63,2 Jahre), einem mittleren HbA_{1c}-Wert von 7,7% (Spannweite: 5,3-9,9%) und einem mittleren BMI von $26,3 \text{ kg/m}^2$ (Spannweite:

14,7-35,0 kg/m²). Die Studienpopulation bestand zu 58,5% aus männlichen Patienten. Etwa 70% der Patienten kamen aus den USA.

Der Großteil der Patienten (92,6%) war weiß und nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch (95,3%). Die bezüglich der Abstammung zweitgrößte Patientengruppe bestand mit jeweils 1,9% in den IDeg- und IGlär-Behandlungsarmen aus schwarzen oder afroamerikanischen Patienten.

Die mittlere NPG zu Studienbeginn unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen: 9,1 mmol/l im IDeg-Behandlungsarm sowie 9,7mmol/l im IGlär-Behandlungsarm.

Es bestanden lediglich geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der demografischen Eigenschaften und der Charakteristika zu Studienbeginn.

Der Großteil der Patienten (70,4%) wurde zum Zeitpunkt des Screenings mit einem antidiabetischen Therapieregime behandelt, das sich aus Basalinsulin 1x täglich und Bolusinsulin 3x täglich zusammensetzte (siehe Tabelle 4-15). Als Basalinsulin kamen IGlär und IDet am häufigsten zum Einsatz. Die Verteilung der verschiedenen antidiabetischen Medikamente war in allen drei Behandlungsgruppen ähnlich.

Studie NN1250-3770

Das mittlere Alter der Studienpopulation in Studie NN1250-3770 betrug 43,7 Jahre (Spannweite: 19,3–82,4 Jahre), die mittlere Diabetesdauer 18,5 Jahre (Spannweite: 1,1–52,7 Jahre), der mittlere HbA_{1c}-Wert 7,7% (Spannweite: 5,2–10,2%) und der mittlere BMI 26,7 kg/m² (Spannweite: 16,9–35,1 kg/m²). Im IDeg Flex-Arm der Studie NN1250-3770 befanden sich zu 62,2% männliche Patienten im Vergleich zu 57,0% im Behandlungsarm mit IDeg OD und 53,7% im Behandlungsarm mit IGlär OD.

Der Großteil der Patienten war weiß (97,6%). Die zweitgrößte Patientengruppe war schwarz oder afroamerikanisch (1,8%). Die Ethnie der meisten Patienten war nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch (96,6%). Die demografischen Eigenschaften der Patienten in den Behandlungsarmen sind in Tabelle 4-13 dargestellt.

Die Erhebung der Charakteristika zu Studienbeginn erfolgte im Rahmen der 2. Visite, etwa eine Woche nach der Randomisierung (siehe Tabelle 4-14). Die Maximalwerte für HbA_{1c} und den BMI im Behandlungsarm mit IDeg OD überstiegen die zulässigen, in den Einschlusskriterien definierten Grenzwerte aufgrund eines Anstiegs des HbA_{1c}-Wertes bei einem Patienten von 9,9% bei der 1. Visite auf 10,2% bei der 2. Visite sowie aufgrund eines Anstiegs des BMI bei einem Patienten von 34,6 kg/m² auf 35,3 kg/m². Diese Patienten erfüllten jedoch die Einschlusskriterien auf Basis der jeweiligen HbA_{1c}- und BMI-Werte bei der 1. Visite.

Von den 493 randomisierten Patienten wurden 99,8% zum Zeitpunkt des Screenings mit einem Basalinsulin und 99,6% mit einem Bolusinsulin behandelt (siehe Tabelle 4-15). Als Basalinsulin kamen IGlär und IDet am häufigsten zum Einsatz. Die Verteilung der

verschiedenen antidiabetischen Medikamente war in allen drei Behandlungsgruppen ähnlich. Die antidiabetischen Behandlungsregimes zum Zeitpunkt des Screenings sind ebenfalls in Tabelle 4-15 dargestellt. Die meisten Patienten (70,6%) wurden mit einem Basal-Bolus-Therapieregime behandelt, das die Injektion von Basalinsulin 1x täglich sowie von Bolusinsulin 3x täglich vorsah. Die verschiedenen Behandlungsregimes wurden in allen drei Behandlungsarmen ähnlich oft angewendet.

Klinisch signifikante Befunde bezüglich der Vitalparameter, körperlicher Untersuchungen, Elektrokardiogramme (EKG) und Funduskopien/Fundusfotografien waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 11-7 des Studienprotokolls, S. 104).

Insgesamt waren die demografischen Eigenschaften und die Charakteristika zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen ähnlich, mit Ausnahme der Geschlechterverteilung.

Unterschiede zwischen der Studie NN1250-3583 und NN1250-3770

Die Studienprotokolle der Studie NN1250-3583 und NN1250-3770 entsprachen einander bis auf wenige nennenswerte Ausnahmen:

- In der Studie NN1250-3770 wurde neben den Behandlungsarmen mit IDeg OD und IGLar OD eine dritte Intervention untersucht: die IDeg Fixed Flexible-Dosierung.
- Die Lebensqualität wurde in der Studie NN1250-3770 nicht erhoben, da das Studiendesign nicht dem klinischen Alltag entspricht und durch die fest vorgegebenen Injektionsintervalle von 8-40 Stunden eine Beeinflussung der Lebensqualität zu erwarten war.
- Die Dauer der primären Behandlungsphase betrug in der Studie NN1250-3583 52 Wochen und in der Studie NN1250-3770 26 Wochen.

Bezüglich der demografischen Charakteristika ähnelten sich die Patienten der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 in den meisten Parametern, unterschieden sich qualitativ jedoch in folgenden Punkten:

- In der Studie NN1250-3770 wurden durchschnittlich mehr europäische (46,9% vs. 15,2%) und weniger US-amerikanische (53,1% vs. 70,1%; siehe Tabelle 4-13) Patienten behandelt als in der Studie NN1250-3583. Im Gegensatz zu Studie NN1250-3770 waren in der Studie NN1250-3583 zudem Patienten aus der Russischen Föderation und Südafrika eingeschlossen.
- In der Studie NN1250-3583 erhielten mehr Patienten IGLar als Basalinsulin als in der Studie NN1250-3770 (69,8% vs. 63,7%; siehe Tabelle 4-15).

Im Allgemeinen bestanden bezüglich der Patientencharakteristika zu Studienbeginn keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Populationen der beiden Studien. Die Patienten der Studie NN1250-3583 waren somit mit denen der Studie NN1250-3770 vergleichbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 handelt es sich um zwei offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Studien. In beiden Studien wurden auch deutsche Patienten eingeschlossen. Die Mehrheit der in die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 eingeschlossenen Patienten waren, wie in Tabelle 4-13 beschrieben, weißer Abstammung (Minimum 92,6% bis Maximum 98,8%). Die Studienpopulation umfasste in Studie NN1250-3583 im Insulin degludec-Arm zu 92,6% und im Insulin glargin-Arm zu 94,3% weiße Patienten sowie in der Studie NN1250-3770 im Insulin degludec-Arm 97,6% (IDeg Flex 96,3%) und im Insulin glargin-Arm 98,8%. Darunter war jeweils auch ein Anteil deutscher Studienteilnehmer. Daher wird angenommen, dass die demographischen und klinischen Charakteristika der deutschen Studienteilnehmer mit denen der Gesamtpopulation der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 vergleichbar waren.

Sowohl in Studie NN1250-3583 als auch in Studie NN1250-3770 wurde Insulin degludec mit Insulin glargin (Insulinanalogon) verglichen. Insulinanaloga sind in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe. Weltweit werden Insulinanaloga in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 eingesetzt. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Humaninsulin sowie untereinander wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Mittlerweile liegen die Ergebnisse einer Endpunktstudie (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention, ORIGIN*) vor, in der gezeigt wurde, dass bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko bzgl. kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte unter einer Behandlung mit Insulin glargin ein vergleichbares Therapieergebnis wie unter Standardtherapie erzielt werden kann (94). Internationale Leitlinien empfehlen Insulinanaloga zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) (25) wegen des Vorteils hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien (26). Eine Gleichwertigkeit der lang wirkenden Insulinanaloga gegenüber den lang wirkenden Humaninsulinen wurde für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen im Rahmen der Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahre 2010 festgestellt ((4), S. 281 ff.).

Rund die Hälfte aller Patienten mit Diabetes mellitus sind in Deutschland in ein *Disease Management Programm* (DMP) eingeschlossen. Ein Vergleich der GKV-Routinedaten von DMP-Teilnehmern und Nichtteilnehmern mit Diabetes mellitus Typ 1 lässt vermuten, dass die DMP-Teilnehmer kurz-, mittel- und langfristig in Deutschland deutlich wirtschaftlicher versorgt werden als Nichtteilnehmer (95). Die DMP-Population wird daher als repräsentativ für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Deutschland angesehen.

Relevante Patientencharakteristika der Gesamtpopulationen der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 wurden mit den Charakteristika von Teilnehmern des DMP Diabetes mellitus Typ 1 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 (96).

Im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern besteht ein Unterschied im Alter (Mittelwert) zu den Patienten der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, und ein höherer HbA_{1c}-Wert wurde bei den DMP-Teilnehmern beobachtet (s. Tabelle 4-50).

Die Unterschiede in der Altersverteilung zwischen den betrachteten Populationen der Studien NN1250-3583 und -3770 und des DMP werden für die Bewertung des Behandlungserfolges von Insulin degludec als nicht relevant angesehen. Der im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern niedrigere HbA_{1c}-Wert der NN1250-3583- und -3770-Studienteilnehmer ist auf das prädefinierte Einschlusskriterium der 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 4-19: Vergleich der Patientencharakteristika der NN1250-3583 und NN1250-3770 (FAS) und des DMP Diabetes mellitus Typ 1 der AOK

Patienten- charakteristikum	NN1250-3583		NN1250-3770			DMP Diabetes mellitus Typ 1 der AOK ^a
	IDeg	IGlar	IDeg	IDeg Flex	IGlar	
N	472	157	165	164	164	5.917 ^b
Alter ^c (Jahre) Mittelwert (SD)	42,8 (13,7)	43,7 (13,3)	44,5 (13,1)	42,6 (13,4)	44,1 (12,6)	40,0
Geschlecht w / m (%)	41,1 / 58,9	42,7 / 57,3	43,0 / 57,0	37,8 / 62,2	46,3 / 53,7	42,15 / 57,85
HbA _{1c} (%) Mittelwert (SD)	7,7 (0,9)	7,7 (1,0)	7,7 (0,9)	7,7 (1,0)	7,7 (0,9)	8,87
BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	26,3 (3,7)	26,4 (4,2)	26,4 (4,0)	27,0 (3,8)	26,8 (4,0)	26,26

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.
c: NN1250-3583/-3770 mit Pat. >18 J. zum Zeitpunkt des Studienbeginns; DMP-AOK Pat. >18 J. ab Erstdiagnose
BMI: Body Mass Index; DMP: Disease Management Programm; Flex: Fixed flexible Dosierungsregime für IDeg; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; SD: Standardabweichung

In den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 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 sind somit ebenfalls für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zu erwarten.

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 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NN1250-3583	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN1250-3770	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien NN1250-3583 und NN1250-3370 um randomisierte, aktivkontrollierte, offene *Treat-to-Target*-Studien.

Das offene Studiendesign ist der Tatsache geschuldet, dass die Verabreichung des gewählten Komparators IGlär nicht angemessen verblindet werden konnte, 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 (97) und vor allem in Deutschland (98) aufgrund von damit verbundenen Dosierungengenauigkeiten und der schlechteren Handhabbarkeit keine Rolle mehr. In Deutschland nutzen 96% der Insulinpatienten einen Pen (99-101). Eine Verblindung über Einmalspritzen hätte somit zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

Die Gruppenzuteilungen erfolgten verdeckt mithilfe eines interaktiven Sprachdialog- oder Internet-basierten Systems (*Interactive Voice or Web Response System, IVRS/IWRS*). Die Studienpopulation der Studie NN1250-3583 wurde im Verhältnis 3:1 auf die Behandlungsarme aufgeteilt, in der Studie NN1250-3770 im Verhältnis 1:1:1, da es neben den Behandlungsarmen IDeg OD und IGlär OD einen IDeg Flex-Arm gab. Die Berichterstattung in den Studien wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend werden die Verzerrungspotenziale der Studie NN1250-3583 und NN1250-3370 daher als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			Lebensqualität (SF-36)
		HbA _{1c}	Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse	
NN1250-3583	ja	ja	ja	ja	ja
NN1250-3770	ja	ja	ja	ja	ja

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 Änderung des HbA_{1c}-Wertes und Hypoglykämien
- Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtrate UE
 - SUE
 - Therapieabbruch 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)

Die Berichterstattung Ergebnis erfolgt anhand dieser Endpunktstruktur.

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 4-22: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
NN1250-3583	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Baseline und Woche 52 basierend auf dem SAS.
NN1250-3770	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Baseline und Woche 26 basierend auf dem SAS.
SAS: Safety Analysis Set	

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

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

Tabelle 4-23: 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
NN1250-3583	niedrig	nein	nein*	ja	ja	niedrig
NN1250-3770	niedrig	nein	nein*	ja	ja	niedrig
*Die Gesamtrate der Todesfälle als „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ wird standardmäßig nicht nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, sondern nach ihrer tatsächlichen Zuordnung (<i>Safety Analysis Set</i>).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtmortalität wird für die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 als niedrig angesehen. Die Gesamtrate der Todesfälle als „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ 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 (98). 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, ferner 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 4-24: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	IDeg		IGlar		Behandlungseffekt ¹ IDeg vs. IGlar	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] Relatives Risiko [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert ²
NN1250-3583	472	2 (0,4%)	154	1 (0,6%)	0,65 [0,06;7,23] 0,65 [0,06;7,15] 0,00 [-0,02;0,01]	0,73 0,73 0,75
NN1250-3770	165	1 (0,6%)	161	0	2,95 [0,12;72,83] 2,93 [0,12;71,34] 0,01 [-0,01;0,02]	0,51 0,51 0,48
NN1250-3770 Flex	164	0	161	0	n. a.	n. a.

IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse (Safety Analysis Set); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. a.: not available (nicht vorhanden); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz

¹ Eigene Berechnung mit Review Manager 5.2: Methode mit zufälligen Effekten und Gewichtung basierend auf der Inverse Varianz Methode.

² p-Wert entsprechend OR, relatives Risiko und RD

Insgesamt traten vier Todesfälle auf. Drei Studienteilnehmer starben unter einer Behandlung mit Insulin degludec und ein Studienteilnehmer starb unter einer Behandlung mit Insulin glargin. Die Ergebnisse der Studien NN1250-3583 (52 Wochen Behandlungszeit) und NN1250-3770 (26 Wochen Behandlungszeit) zeigen bezüglich der Gesamtmortalität keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und der Vergleichstherapie Insulin glargin (NN1250-3583: OR [95%-KI]: 0,65 [0,06;7,23]; p=0,73; NN1250-3770: OR [95%-KI]: 2,95 [0,12;72,83]; p=0,51).

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

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 4-25: Operationalisierung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Studie	Operationalisierung
NN1250-3583	<p>Basierend auf dem FAS wurde für den Endpunkt HbA_{1c} das Ansprechen sowie die mittlere Veränderung nach Woche 52 anhand eines ANOVA-Modells analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch die Mittelwertdifferenz inklusive 95%-KI berechnet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert.</p> <p>Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen umfassen</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein gemischtes lineares Modell mit unstrukturierter Residuenkovarianzmatrix (MAR-Annahme für fehlende Werte) mit den festen Faktoren Behandlungsarm, Dauer der Behandlung, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Dauer, Region, Antidiabetes-Therapie beim Screening und Geschlecht sowie den Kovariaten Alter und Baseline-HbA_{1c} und - ein vereinfachtes Modells, das lediglich Behandlung als festen Faktor und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als Kovariate aufnahm. <p>Die für die Ermittlung des HbA_{1c}-Wertes gesammelten Blutproben wurden mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (Fa. Bio-Rad GmbH) in einem Zentrallabor analysiert. Die HbA_{1c}-Proben wurden zu den Visiten 1, 2, 14, 18, 28, 35 und 41 entnommen. Bei der verwendeten Untersuchungsmethode handelt es sich um eine durch das <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> zertifizierte Methode (siehe die Appendizes 16.1.10 zur Studie NN1250-3583, (50)).</p>
NN1250-3770	<p>Basierend auf dem FAS wurde für den Endpunkt HbA_{1c} das Ansprechen sowie die mittlere Veränderung nach Woche 26 bzw. 52 anhand eines ANOVA-Modells analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch die Mittelwertdifferenz inklusive 95%-KI berechnet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert.</p> <p>Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen umfassen</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein gemischtes lineares Modell mit unstrukturierter Residuenkovarianzmatrix (MAR-Annahme für fehlende Werte) mit den festen Faktoren Behandlungsarm, Dauer der Behandlung, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Dauer, Region, Antidiabetes-Therapie beim Screening und Geschlecht sowie den Kovariaten Alter und Baseline-HbA_{1c}

<p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein vereinfachtes Modells, das lediglich Behandlung als festen Faktor und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als Kovariable aufnahm. <p>Die für die Ermittlung des HbA_{1c}-Wertes gesammelten Blutproben wurden mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (Fa. Bio-Rad GmbH) in einem Zentrallabor analysiert. Die HbA_{1c}-Proben wurden zu den Visiten 1, 2, 14, 18 und 28 entnommen. Bei der verwendeten Untersuchungsmethode handelt es sich um eine durch das <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> zertifizierte Methode (siehe die Appendizes 16.1.10 zur Studie NN1250-3770, (93)).</p>
ANOVA: Analysis of Variance; KI : Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die 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
NN1250-3583	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3770	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ wird für die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 als niedrig bewertet, da der Blutwert HbA_{1c} anhand einer zertifizierten Methode (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) erhoben wurde. Die Analyse des Endpunktes HbA_{1c} erfolgte mittels eines ANOVA-Modells mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und antidiabetischer Medikation zu Studienbeginn als fixen Effekten sowie Alter und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als Kovariablen. Als Datengrundlage für die primäre Analyse diente das FAS, d. h. es werden alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Behandlung (IDeg bzw. IGLar) berücksichtigt. Entsprechend folgte die statistische Analyse dem ITT-Prinzip. Die angewendete statistische Methode wird als adäquat eingestuft, und die Ergebnisse wurden komplett berichtet.

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. Für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ ist dadurch kein erhöhtes Verzerrungspotential zu erwarten. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, ferner 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 4-27: Ergebnisse für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Ausgangswert		Ende der Studie		Veränderung		Behandlungseffekt ¹ IDeg vs. IGlar	
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD (SE) [95%-KI]	p-Wert
NN1250-3583	IDeg	472	7,7 (0,9)	472	7,3 (1,0)	472	-0,40 (0,7)	-0,02 (0,07) [-0,14;0,11]	0,8192
	IGlar	157	7,7 (1,0)	157	7,3 (1,1)	157	-0,39 (0,8)		
NN1250-3770	IDeg	165	7,7 (0,9)	165	7,3 (0,9)	165	-0,41 (0,7)	n. a.	n. a.
	IGlar	164	7,7 (0,9)	164	7,1 (0,8)	164	-0,58 (0,7)		
NN1250-3770 Flex	IDeg	164	7,7 (1,0)	164	7,3 (0,9)	164	-0,40 (0,6)	0,17 (0,07) [0,04;0,30]	0,0166
	IGlar	164	7,7 (0,9)	164	7,1 (0,8)	164	-0,58 (0,7)		

ANOVA: Analysis of Variance; Flex: Fixed-Flexible Dosierung im IDeg-Arm; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n. a.: not available (nicht vorhanden); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

¹Eigene Berechnung: ANOVA-Modell mit festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, Region, Antidiabetes-Behandlung zum Screening und den Kovariaten Alter und Baseline-Wert. Die Angaben beziehen sich auf das Full Analysis Set.

Studie NN1250-3583

Die mittleren HbA_{1c}-Werte verringerten sich nach 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-27). Der mittlere HbA_{1c}-Wert unter der Behandlung mit IDeg betrug 7,3% (SD 1,0%) und unter der Behandlung mit IGlär 7,3% (SD 1,1%). Die ermittelte mittlere Veränderung relativ zum Anfangswert betrug -0,40% unter IDeg und -0,39% unter IGlär.

Anhand des HbA_{1c}-Wertes zeigte sich eine wirksame Verbesserung der Kontrolle des Blutzuckerspiegels unter der Behandlung mit IDeg. Der mittlere Behandlungseffekt (IDeg vs. IGlär) wurde auf -0,0150% (Standardfehler [SE]: 0,0656%, 95% KI: [-0,1437;0,1138], p=0,8192) geschätzt. Da die obere Grenze des 95%-igen Konfidenzintervalls unter der definierten Grenze von 0,4% lag, besteht ein Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von IDeg gegenüber IGlär für diesen Endpunkt.

Auch die Sensitivitätsanalyse anhand des *Per-Protocol-Set* (PPS) zeigte die Nicht-Unterlegenheit von IDeg vs IGlär: Der mittlere Behandlungseffekt wurde auf -0,01% (95% KI: [-0,14;0,12]) geschätzt (s. Abbildung 4 zu Tabelle 11-8 des Studienberichts (50)).

Table 11–8 HbA_{1c} (%) after 52 Weeks of Treatment - Statistical Sensitivity Analysis - PP Analysis Set

	PP	N	Estimate	SE	95% CI
HbA _{1c} (%)					
LSMeans					
IDeg OD	448	448	7.32	0.05	
IGlär OD	147	147	7.33	0.07	
Change from Baseline					
LSMeans					
IDeg OD	448	448	-0.37	0.05	
IGlär OD	147	147	-0.36	0.07	
Treatment Contrast					
IDeg OD - IGlär OD			-0.01		[-0.14 ; 0.12]

N= Number of subjects contributing to analysis, CI= Confidence Interval, SE= Standard Error of the Mean
 The response and change from baseline in the response after 52 weeks of treatment is analysed using an ANOVA method with treatment, region, sex and antidiabetic treatment at screening as fixed effects, and age and baseline response as covariates.
 Missing data is imputed using last observation carried forward.

Abbildung 4: Sensitivitätsanalyse des HbA_{1c}-Wertes zur Studie NN1250-3583 anhand des Per-Protocol-Sets

Studie NN1250-3770

Die mittleren HbA_{1c}-Werte verringerten sich nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn in allen Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-27). Der mittlere HbA_{1c}-Wert unter der Behandlung mit IDeg OD betrug 7,3% (SD 0,9%), unter der Behandlung mit IDeg Flex 7,3% (SD 0,9%) und unter der Behandlung mit IGlär 7,1% (SD 0,8%). Die ermittelte mittlere Veränderung relativ zum Anfangswert betrug -0,41% unter IDeg OD, -0,40% unter IDeg Flex und -0,58% unter IGlär.

Anhand des HbA_{1c}-Wertes zeigte sich eine wirksame Verbesserung der Kontrolle des Blutzuckerspiegels unter der Behandlung mit IDeg.

Auch die Sensitivitätsanalyse anhand des PPS zeigte die Nicht-Unterlegenheit von IDeg vs. IGlär (s. Abbildung 5 zu Tabelle 11-9 des Studienberichts (93)).

Table 11–9 HbA_{1c} (%) after 26 Weeks of Treatment - Statistical Sensitivity Analysis - PP Analysis Set

	PP	N	Estimate	SE	95% CI
HbA _{1c} (%)					
LSMeans					
IDeg OD FF	141	141	7.25	0.05	
IDeg OD	152	152	7.27	0.05	
IGlär OD	156	156	7.10	0.05	
Change from Baseline					
LSMeans					
IDeg OD FF	141	141	-0.43	0.05	
IDeg OD	152	152	-0.41	0.05	
IGlär OD	156	156	-0.59	0.05	
Treatment Contrast					
IDeg OD FF - IGlär OD			0.15		[0.01 ; 0.29]

N= Number of subjects contributing to analysis, CI= Confidence Interval, SE= Standard Error of the Mean

The response and change from baseline in the response after 26 weeks of treatment is analysed using an ANOVA method with treatment, region, sex and antidiabetic treatment at screening as fixed effects, and age and baseline response as covariates. Missing data is imputed using last observation carried forward.

Abbildung 5: Sensitivitätsanalyse des HbA_{1c}-Wertes zur Studie NN1250-3770 anhand des Per-Protocol-Sets

Fazit

Sowohl in der Studie NN1250-3583 als auch in der Studie NN1250-3770 konnte die Nicht-Unterlegenheit von IDeg gegenüber IGlär hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes belegt werden.

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

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.

4.3.1.3.3 Hypoglykämien – 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 4-28: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
NN1250-3583	<p>Das Ereignis „Hypoglykämie“ wird in folgende Kategorien untergliedert:</p> <p>a) <u>Bestätigte Hypoglykämie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient erlitt zur Tages- oder Nachtzeit eine schwere Hypoglykämie, siehe Definition c) <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient erlitt zur Tages- oder Nachtzeit eine nicht schwere Hypoglykämie, d.h. <ul style="list-style-type: none"> o er hatte die für eine Hypoglykämie typischen Symptome, die durch den Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l bestätigt wurden <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> o er hatte einen asymptomatischen Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l. <p>b) <u>Nächtliche bestätigte Hypoglykämie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient erlitt im Zeitraum 00:01 – 05:59 Uhr eine schwere Hypoglykämie, siehe Definition c) <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient erlitt im Zeitraum 00:01 – 05:59 Uhr eine nicht schwere Hypoglykämie, d.h. <ul style="list-style-type: none"> o er hatte die für eine Hypoglykämie typischen Symptome, die durch den Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l bestätigt wurden <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> o er hatte einen asymptomatischen Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l. <ul style="list-style-type: none"> - Die Gründe für die nächtliche Messung können verschiedener Art gewesen sein, z.B. aufgrund des im Studienberichts festgelegten Messplans (9-Punkte-Profil, das zu gewissen Tagen eine Messung um 04:00 Uhr vorsah) oder Erwachen aus anderem Grund mit anschließender Messung. <p>c) <u>Schwere Hypoglykämie:</u> Der Patient benötigte aufgrund der Hypoglykämie Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten, erhielt Glukagon i.m./s.c oder Glucose iv.</p> <p>Die während der Studie aufgetretenen hypoglykämischen Episoden wurden auf dem UE-Dokumentationsbogen als UE erfasst, wenn sie die Definition für ein SAE oder medizinisches Ereignis von besonderem Interesse (MESI, <i>medical event of special interest</i>) erfüllten. Jegliche Hypoglykämie-Episode, welche die ADA-Definition für eine schwere Hypoglykämie erfüllte, wurde ebenso auch als MESI in dieser Studie bewertet.</p> <p>Die Anzahl nächtlicher behandlungsbedingter Hypoglykämien und allgemein behandlungsbedingter Hypoglykämien wurde mittels eines negativen binomialen Regressionsmodells mit einer Log-Link-Funktion analysiert sowie dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>Offset</i>, in welcher eine Hypoglykämie als behandlungsbedingt erachtet wurde. Das Model berücksichtigte die Behandlung, die antidiabetische Therapie zum Zeitpunkt des Screenings, Geschlecht und Region als fixe Faktoren sowie Alter als Kovariate.</p> <p>Die primäre Analyse für den Endpunkt Hypoglykämien vergleicht 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.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In einer Sensitivitätsanalyse 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.</p> <p>Für beide Behandlungsarme werden deskriptiv - basierend auf dem SAS - jeweils die Anzahl Patienten (N), die Anzahl Patienten mit Ereignis (n), die Anzahl der Gesamtereignisse (E), die Gesamtdauer aller Patienten unter Beobachtung in Jahren (PYE), sowie das Verhältnis $R=(E/PYE)*100$ dargestellt. Alle statistischen Analysen zum Endpunkt Hypoglykämien basieren gemäß Studienprotokoll auf dem FAS, um Konsistenz innerhalb des von NovoNordisk durchgeführten globalen Phase-IIIa-Programms zu gewährleisten.</p> <p>Da Ergebnisse aus den Regressionsmodellen vorliegen, werden keine unadjustierten Effektschätzer (OR, relatives Risiko und RD) berechnet.</p>
NN1250-3770	<p>Das Ereignis „Hypoglykämie“ wird in folgende Kategorien untergliedert:</p> <p>a) <u>Bestätigte Hypoglykämie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient erlitt zur Tages- oder Nachtzeit eine schwere Hypoglykämie, siehe Definition c) <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient erlitt zur Tages- oder Nachtzeit eine nicht schwere Hypoglykämie, d.h. <ul style="list-style-type: none"> o er hatte die für eine Hypoglykämie typischen Symptome, die durch den Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l bestätigt wurden <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> o er hatte einen asymptomatischen Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l. <p>b) <u>Nächtliche bestätigte Hypoglykämie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient erlitt im Zeitraum 00:01 – 05:59 Uhr eine schwere Hypoglykämie, siehe Definition c) <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient erlitt im Zeitraum 00:01 – 05:59 Uhr eine nicht schwere Hypoglykämie, d.h. <ul style="list-style-type: none"> o er hatte die für eine Hypoglykämie typischen Symptome, die durch den Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l bestätigt wurden <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> o er hatte einen asymptomatischen Plasmaglucosewert <3,1 mmol/l. <ul style="list-style-type: none"> - Die Gründe für die nächtliche Messung können verschiedener Art gewesen sein, z.B. aufgrund des im Studienberichts festgelegten Messplans (9-Punkte-Profil, das zu gewissen Tagen eine Messung um 04:00 Uhr vorsah) oder Erwachen aus anderem Grund mit anschließender Messung. <p>c) <u>Schwere Hypoglykämie:</u> Der Patient benötigte aufgrund der Hypoglykämie Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten, erhielt Glukagon i.m./s.c oder Glucose iv.</p> <p>Die während der Studie aufgetretenen hypoglykämischen Episoden wurden auf dem UE-Dokumentationsbogen als UE erfasst, wenn sie die Definition für ein SAE oder medizinisches Ereignis von besonderem Interesse (MESI, <i>medical event of special interest</i>) erfüllten. Jegliche Hypoglykämie-Episode, welche die ADA-Definition für eine schwere Hypoglykämie erfüllte, wurde ebenso auch als MESI in dieser Studie bewertet.</p> <p>Die Anzahl nächtlicher behandlungsbedingter Hypoglykämien und allgemein behandlungsbedingter Hypoglykämien wurde mittels eines negativen binomialen Regressionsmodells mit einer Log-Link-Funktion analysiert sowie dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als Offset, in welcher eine Hypoglykämie als</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>behandlungsbedingt erachtet wurde. Das Model berücksichtigte die Behandlung, die antidiabetische Therapie zum Zeitpunkt des Screenings, Geschlecht und Region als fixe Faktoren sowie Alter als Kovariate.</p> <p>Die primäre Analyse für den Endpunkt Hypoglykämien vergleicht 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.</p> <p>In einer Sensitivitätsanalyse 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.</p> <p>Für beide Behandlungsarme werden deskriptiv - basierend auf dem SAS - jeweils die Anzahl Patienten (N), die Anzahl Patienten mit Ereignis (n), die Anzahl der Gesamtereignisse (E), die Gesamtdauer aller Patienten unter Beobachtung in Jahren (PYE), sowie das Verhältnis $R=(E/PYE)*100$ dargestellt. Alle statistischen Analysen zum Endpunkt Hypoglykämien basieren gemäß Studienprotokoll auf dem FAS, um Konsistenz innerhalb des von NovoNordisk durchgeführten globalen Phase-IIIa-Programms zu gewährleisten.</p> <p>Da Ergebnisse aus den Regressionsmodellen vorliegen, werden keine unadjustierten Effektschätzer (OR, relatives Risiko und RD) berechnet.</p>

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

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

Tabelle 4-29: 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
NN1250-3583	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3770	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Hypoglykämien wird für die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 jeweils als niedrig angesehen. Die Analyse des Endpunktes Hypoglykämien erfolgte mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Behandlung,

Geschlecht, geografischer Region und antidiabetischer Medikation zu Studienbeginn als fixe Effekte sowie dem Alter zu Studienbeginn als Kovariable und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als Offset. Als Datengrundlage für die Berechnung der Ereigniszahlen und Ereignisraten diente das SAS, welches aus sämtlichen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (IDeg oder IGlax) erhalten hatten. Die statistische Analyse anhand des Regressionsmodells wurde jedoch als konfirmatorische Untersuchung angesehen und basierte daher auf dem FAS. Die angewendete statistische Methode wurde als adäquat eingestuft, die Ergebnisse wurden komplett berichtet.

Die Studie wurde mit offenem Design durchgeführt, da eine Verblindung entweder ein *double-dummy*-Design oder aber ein Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) erfordert hätte. Ersteres hätte eine höhere Belastung für jeden Patienten aufgrund doppelter Spritzenanzahl bedeutet, und zweiteres die Verwendung von Einmal-Insulinspritzen zur Applikation des Basalinsulins, die jedoch eine in Deutschland unübliche Methode darstellt. Die Verblindung der Endpunkterheber war daher nicht gegeben. Hypoglykämische Ereignisse wurden nur als solche festgehalten, wenn sie entweder durch den Plasmaglukosewert bestätigt wurden oder der Patient Fremdhilfe benötigte. In beiden Fällen kann deshalb eine subjektive Verzerrung durch Kenntnis der Behandlung ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, ferner 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 4-30: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtereignisse)

Studie	Hypo-glykämie	IDeg ¹				IGlar ¹				Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar		
		N (PYE)	N (%)	E	R	N (PYE)	n (%)	E	R	N _{Modell}	RR [95%-KI]	p-Wert
NN1250-3583	bestätigt [†]	472 (432,3)	451 (95,6)	18.389	4.254	154 (144,3)	147 (95,5)	5.796	4.018	IDeg: 472 IGlar: 157	1,07 [0,89;1,28]	0,4849
	nächtlich bestätigt [‡]		341 (72,2)	1.905	441		114 (74,0)	845	586		0,75 [0,59;0,96]	0,0211
	schwer		58 (12,3)	90	21		16 (10,4)	23	16		1,38 [0,72;2,64]	0,3358
NN1250-3770	bestätigt [†]	165 (76,2)	164 (99,4)	6.724	8.825	161 (78,5)	156 (96,9)	6.263	7.973	IDeg: 165 IGlar: 164	n. a.	n. a.
	nächtlich bestätigt [‡]		121 (73,3)	732	961		117 (72,7)	782	996		n. a.	n. a.
	schwer		21 (12,7)	28	37		16 (9,9)	37	47		n. a.	n. a.
NN1250-3770 Flex*	bestätigt [†]	164 (72,7)	154 (93,9)	5.988	8.238	161 (78,5)	156 (96,9)	6.263	7.973	IDeg Flex: 164 IGlar: 164	1,03 [0,85;1,26]	0,4978
	nächtlich bestätigt [‡]		111 (67,7)	453	623		117 (72,7)	782	996		0,60 [0,44;0,82]	0,0028
	schwer		17 (10,4)	25	34		16 (9,9)	37	47		0,89 [0,40;1,99]	0,8811

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; n. a.: not available (nicht vorhanden); N: Anzahl Patienten; N_{Modell}: Anzahl Patienten im Regressionsmodell; PYE: Gesamtdauer aller Patienten unter Beobachtung in Jahren; R: (E/PYE)*100; RR: Rate Ratio pro 100 Patientenjahren aus negativ-binomiallem Regressionsmodell
 Flex*: Der Vergleich erfolgte zwischen den Armen IDeg OD Flex und IGlar OD.
¹Die deskriptiven Werte (N, n) basieren auf dem Safety Analysis Set.
²Eigene Berechnung. Das Regressionsmodell basiert auf dem Full Analysis Set.
[†]Tag und Nacht; [‡]von 00:01 bis 05:59 Uhr inkl.

In der Studie NN1250-3583 war der Anteil Patienten mit **bestätigten** Hypoglykämien (Tag und Nacht) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IDeg 95,6%, IGlär 95,5%). Im IDeg Flex-Arm der Studie NN1250-3770 lag der Anteil Patienten mit bestätigten Hypoglykämien (Tag und Nacht) unter IDeg bei 93,9%, unter IGlär bei 96,9%. In beiden Studien war die Rate der Ereignisse in beiden Armen vergleichbar ($p=ns$) (NN1250-3583: RR [95%-KI]: 1,07 [0,89;1,28], $p=0,4849$; NN1250-3770 Flex: RR [95%-KI]: 1,03 [0,85;1,26], $p=0,4978$).

In beiden Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 traten **nächtliche bestätigte** Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr inkl.) bei IDeg-Patienten im Vergleich zu IGlär-Patienten seltener auf. Pro 100 Patientenjahre waren in der Studie NN1250-3583 unter IDeg-Behandlung (IGlär-Behandlung) insgesamt 441 (586) nächtliche bestätigte Hypoglykämien zu verzeichnen. In der Studie NN1250-3770 wurden im IDeg Flex-Arm 623 (IDeg-Arm OD 961) pro 100 Patientenjahre und im IGlär-Arm 996 pro 100 Patientenjahre dokumentiert. Beide Studien signalisieren einen statistisch signifikanten Vorteil (NN1250-3583: -25%, NN1250-3770 Flex: -40%) von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (NN1250-3583: RR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,96]; $p=0,0211$, NN1250-3770: RR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,82]; $p=0,0028$).

Der Anteil der **schweren** Hypoglykämien war studienübergreifend gering und in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (NN1250-3583: RR [95%-KI]: 1,38 [0,72;2,64], $p=0,3358$, NN1250-3770: RR [95%-KI]: 0,89 [0,40;1,99], $p=0,8811$).

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.

Für den meta-analytischen Vergleich der Behandlungsarme Insulin degludec und Insulin glargin hinsichtlich der Häufigkeit hypoglykämischer Ereignisse pro 100 Patientenjahre wurden die Ergebnisse der Publikation von *Ratner et al.* (6) herangezogen. Unter Verwendung eines binomialen Regressionsmodells, bereinigt für die Unterschiede zwischen den Studien, antidiabetische Behandlung zum Screening, Geschlecht, Region und Alter, wurden die Ergebnisse der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 für verschiedene Zeiträume gepoolt und als Anzahl an Episoden pro 100 Patientenjahre dargestellt.

Die gepoolten Daten zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichstherapien hinsichtlich Episoden bestätigter Hypoglykämien (gesamter

Behandlungszeitraum: RR [95%-KI]: 1,10 [0,96;1,26], *Maintenance period*¹⁵ (Erhaltungsphase): RR [95%-KI]: 1,02 [0,88;1,19]) und hinsichtlich der schweren Hypoglykämien (gesamter Behandlungszeitraum: RR [95%-KI]: 1,12 [0,68;1,86] (6). Die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) war jedoch über den gesamten Behandlungszeitraum mit Insulin degludec um 17% geringer (nicht signifikant) verglichen mit Insulin glargin (RR [95%-KI]: 0,83 [0,69;1,00]). Für die Erhaltungsphase zeigte sich unter einer Behandlung mit Insulin degludec eine um 25% signifikant geringere Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (RR [95%-KI]: 0,75 [0,60;0,94]) (6).

Die folgende Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Meta-Analysen für bestätigte und nächtliche bestätigte Hypoglykämien.

¹⁵ *Maintenance period*: Erhaltungsphase – ab Woche 16 bis zum Ende der Behandlung (Phase bei stabilem Blutzucker und stabiler Insulindosis nach Titration)

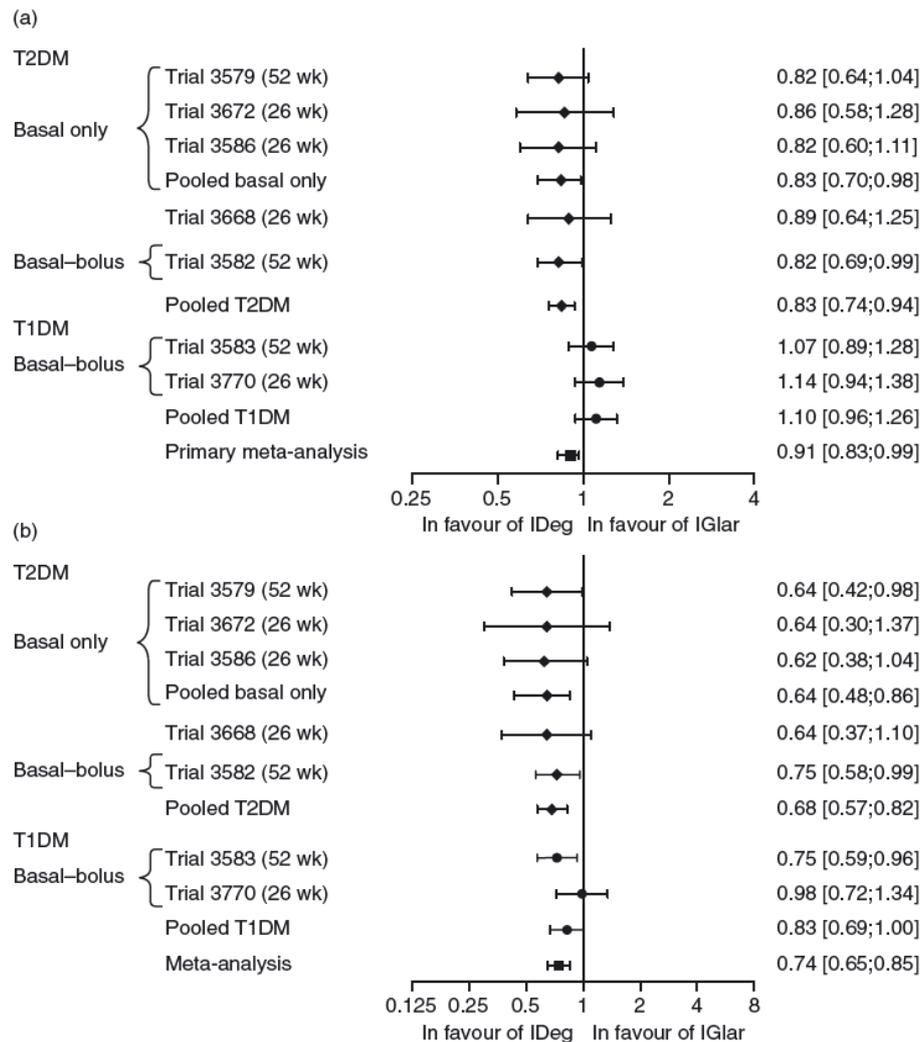


Figure 1. Estimated rate ratios (IDeg/IGlar) and 95% confidence intervals of (a) overall confirmed hypoglycaemic episodes and (b) nocturnal confirmed hypoglycaemic episodes for individual trials.

Abbildung 6: Meta-Analyse für a) bestätigte und b) nächtliche bestätigte Hypoglykämien aus RCT; IDeg versus IGLar (6)

4.3.1.3.4 Gemeinsame Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und Hypoglykämien – 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 4-31: Operationalisierung von gemeinsamer Betrachtung Änderung des HbA_{1c}-Wertes und Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
NN1250-3583	Auftreten der bestätigten bzw. nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (siehe 4.3.1.3.3) unter Berücksichtigung des HbA _{1c} (siehe 4.3.1.3.2).
NN1250-3770	Auftreten der bestätigten bzw. nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (siehe 4.3.1.3.3) unter Berücksichtigung des HbA _{1c} (siehe 4.3.1.3.2).

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung Änderung des HbA_{1c}-Wertes und Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3583	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3770	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da in den Abschnitten 4.3.1.3.2 und 4.3.1.3.3 für die beiden Endpunkte „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ und Hypoglykämien in beiden Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 ein niedriges Verzerrungspotenzial festgestellt wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung dieser beiden Endpunkte das Verzerrungspotenzial als 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.

Studie NN1250-3583

Bei einer mit IGlär geschätzten vergleichbaren Blutzuckersenkung (HbA_{1c}; MWD [95%-KI]: -0,0150% [-0,1437;0,1138]; p=0,8192, Tabelle 4-27) traten unter IDeg signifikant weniger (-25%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,96]; p=0,0211, Tabelle 4-30) auf.

Studie NN1250-3770

Im Fall der Studie NN1250-3770 traten bei einer vergleichbaren Blutzuckersenkung (MWD (SD) IDeg: -0,41 (0,7) vs. IGlär: -0,58 (0,7) (Tabelle 4-27)) unter IDeg Flex ebenfalls signifikant weniger (-40%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,82]; p=0,0028, Tabelle 4-30). auf.

In der gemeinsamen Betrachtung des Endpunktes „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ und der Hypoglykämien ergibt sich somit ein Vorteil durch die Behandlung mit IDeg gegenüber IGLar.

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.

4.3.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-33: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
NN1250-3583	<p>Es werden folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) <u>Gesamtrate UE</u>: Jegliche unerwünschten und unbeabsichtigten Zeichen (z. B. inklusive ungewöhnlicher Laborwerte), Symptome oder Erkrankungen, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation. b) <u>SUE</u>: Jedes Ereignis, das einer der folgenden Punkte zuzuordnen war: Tod; lebensbedrohliche Situationen; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes; andauernde oder wesentliche Behinderung/Arbeitsunfähigkeit; angeborene Anomalien/Geburtsfehler; wichtige medizinische Ereignisse, die nicht lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, aber den Patienten gefährden und medizinische oder chirurgische Interventionen bedürfen. Alle SUE wurden mittels MedDRA Version 13.1. kodiert. c) <u>Therapieabbruch aufgrund UE</u>: Jedes UE, aufgrund dessen ein Behandlungsabbruch erforderlich war. <p>Die Auswertung des Endpunktes erfolgte basierend auf dem SAS. Für die Präsentation der Ergebnisse im Studienbericht wurde eine deskriptive Darstellung gewählt. Deshalb wurden zusätzliche statistische Analysen für die Nutzenbewertung basierend auf dem FAS durchgeführt.</p>
NN1250-3770	<p>Es werden folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) <u>Gesamtrate UE</u>: Jegliche unerwünschten und unbeabsichtigten Zeichen (z. B. inklusive ungewöhnlicher Laborwerte), Symptome oder Erkrankungen, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation. b) <u>SUE</u>: Jedes Ereignis, das einer der folgenden Punkte zuzuordnen war: Tod; lebensbedrohliche Situationen; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines

Studie	Operationalisierung
	<p>bestehenden Krankenhausaufenthaltes; andauernde oder wesentliche Behinderung/Arbeitsunfähigkeit; angeborene Anomalien/Geburtsfehler; wichtige medizinische Ereignisse, die nicht lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, aber den Patienten gefährden und medizinische oder chirurgische Interventionen bedürfen.</p> <p>Alle SUE wurden mittels MedDRA Version 13.1. kodiert.</p> <p>c) <u>Therapieabbruch aufgrund UE</u>: Jedes UE, aufgrund dessen ein Behandlungsabbruch erforderlich war.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes erfolgte basierend auf dem SAS. Für die Präsentation der Ergebnisse im Studienbericht wurde eine deskriptive Darstellung gewählt. Deshalb wurden zusätzliche statistische Analysen für die Nutzenbewertung basierend auf dem FAS durchgeführt.</p>
<p>FAS: Full Analysis Set, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Safety Analysis Set, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-34: 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
NN1250-3583	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN1250-3583	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wird für die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 als niedrig angesehen. Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte für das SAS, d. h. es wurden alle Patienten für die Auswertung berücksichtigt, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten hatten. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse vom Prüfarzt dokumentiert und bewertet, die durch den Studienteilnehmer bei der Studienvisite berichtet oder durch den Prüfarzt beobachtet wurden. Als Datengrundlage für die zusätzliche Analyse diente das FAS, welches aus sämtlichen randomisierten Patienten bestand. Entsprechend folgte die statistische Analyse

dem ITT-Prinzip. Hierfür wurde ein logistisches Regressionsmodell unter Verwendung von Behandlung, Region, Geschlecht und antidiabetischer Therapie bei Studienbeginn als fixe Effekte und Alter als Kovariate angepasst und der Behandlungseffekt anhand des daraus resultierenden adjustierten OR gemessen.

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. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist dadurch kein erhöhtes Verzerrungspotenzial zu erwarten. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, ferner 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 unerwünschten Ereignisse 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 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse 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
NN1250-3583	Gesamtrate UE	472	397 (84,1)	154	128 (83,1)	IDeg: 472 IGlar: 157	1,22 [0,76;1,98]	0,4099
	SUE		49 (10,4)		17 (11,0)		0,94 [0,52;1,70]	0,8390
	Therapieabbruch aufgrund UE		12 (2,5)		2 (1,3)		2,11 [0,46;9,69]	0,3354
NN1250-3770	Gesamtrate UE	165	125 (75,8)	161	116 (72,0)	IDeg: 165 IGlar: 164	n.a.	n.a.
	SUE		7 (4,2)		8 (5,0)		n.a.	n.a.
	Therapieabbruch aufgrund UE		4 (2,4)		1 (0,6)		n.a.	n.a.
NN1250-3770 Flex ³	Gesamtrate UE	164	111 (67,7)	161	116 (72,0)	IDeg Flex: 164 IGlar: 164	0,93 [0,57;1,49]	0,2893
	SUE		9 (5,5)		8 (5,0)		1,15 [0,43;3,07]	0,8610
	Therapieabbruch aufgrund UE		5 (3,0)		1 (0,6)		5,42 [0,62;47,28]	0,1913

Flex: Fixed Flexible-Dosierung im IDeg-Arm; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; N_{Modell}: Anzahl Patienten im Regressionsmodell; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.a.: not available, OR: Odds Ratio aus logistischem Regressionsmodell; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

¹Die deskriptiven Werte (N, n) basieren auf dem Safety Analysis Set.

²Eigene Berechnung: Logistisches Regressionsmodell mit festen Effekten: Behandlung, Region, Geschlecht und antidiabetische Therapie bei Studienbeginn und Alter als Kovariate. Die Angaben beziehen sich auf das Full Analysis Set.

³Berechnung des Effektschätzers erfolgte lediglich für den Vergleich zwischen IDeg Flex und IGlar. Die Behandlungsarme IDeg und IGlar wurden nicht miteinander verglichen.

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen in Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 weisen keine Unterschiede zwischen Insulin degludec und der Vergleichstherapie Insulin glargin auf.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) wurden in den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 als UE von speziellem Interesse betrachtet.

In Studie NN1250-3583 wurde im Insulin degludec-Arm bei drei Patienten (0,6%) (ein Patient mit akutem Koronarsyndrom, zwei Patienten mit kardiovaskulärem Tod) und im IGLar-Arm bei einem Patienten (0,6%) (kardiovaskulärer Tod) ein bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis festgestellt. Das OR [95%-KI]: 0,98 [0,10;9,48] zeigte dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen ($p=0,99$).

In der Studie NN1250-3770 traten sowohl im Insulin degludec- als auch im Insulin glargin-Arm keine bedeutenden kardiovaskulären Ereignisse (MACE), die als akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod definiert wurden, auf.

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 – 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 4-36: Operationalisierung von Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
NN1250-3583	<p>Patientenberichtete Ergebnisse wurden mithilfe des validierten <i>Short-Form 36 Health Survey</i> (SF-36), Version 2 festgehalten. Dabei handelt es sich um einen generischen Fragebogen zur Dokumentation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Patienten beantworten 26 Fragen zu den Bereichen psychisches und körperliches Wohlbefinden (<i>Summenscores</i>). Die Bereiche gliedern sich zusätzlich in vier Teilbereiche (<i>Subscores</i>) auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psychisches Wohlbefinden: Vitalität, Soziale Funktion, Emotionale Rollenfunktion und Psychische Gesundheit • Körperliches Wohlbefinden: Körperliche Funktion, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen und Allgemeine Gesundheit <p>Jedes Item wird auf einer Skala von 0 bis 100 bewertet. Je höher der Wert auf der Skala, desto besser der Gesundheitszustand des Patienten. Der SF-36-Fragebogen sollte von den Patienten zu der Visite an Tag 1, in Woche 26 und Woche 41 ausgefüllt werden, vorzugsweise nach der Erhebung sämtlicher nüchtern zu ermittelnden Werte, jedoch vor jeglicher anderer mit der Visite assoziierter Prozeduren.</p> <p>Die Analyse der Summen- und Teilwerte erfolgte für das FAS mittels ANOVA-Modell. Fehlende Daten wurden anhand LOCF-Methode vervollständigt.</p>
NN1250-3770	Dieser Endpunkt wurde in der Studie NN1250-3770 nicht erhoben.
ANOVA: Analysis of Variance; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last Observation Carried Forward	

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 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
NN1250-3583	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Lebensqualität wird für die Studie NN1250-3583 als niedrig angesehen. Als Datengrundlage für die primäre Analyse diente das FAS, welches aus sämtlichen randomisierten Patienten bestand, entsprechend folgte die statistische Analyse dem ITT-Prinzip. Die Analyse des Endpunktes Lebensqualität, insbesondere die mittlere

Veränderung nach 52 Wochen Studiendauer, erfolgte mittels eines ANOVA-Modells mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und antidiabetischer Medikation zu Studienbeginn als fixe Effekte sowie Alter und Punktzahl der jeweiligen Domäne des SF-36 zu Studienbeginn als Kovariaten. Die angewendete statistische Methode wurde als adäquat eingestuft, und die Ergebnisse wurden komplett berichtet.

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. Für den Endpunkt Lebensqualität ist dadurch kein erhöhtes Verzerrungspotenzial zu erwarten. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, ferner 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 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 4-38: Ergebnisse für das psychische Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NN1250-3583)

Domäne	Behandlung	Ausgangswert		Ende der Studie		Veränderung		Behandlungseffekt ¹ IDeg vs. IGlar	
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Psychisches Wohlbefinden	IDeg	465	50,4 (9,1)	471	50,3 (9,5)	465	-0,1 (8,1)	0,02 (0,67) [-1,29; 1,33]	0,9717
	IGlar	156	49,8 (9,9)	157	49,9 (9,6)	156	0,1 (7,2)		
Subscore: Vitalität	IDeg	464	52,9 (9,5)	471	52,6 (9,3)	464	-0,3 (7,0)	0,90 (0,62) [-0,31; 2,11]	0,1434
	IGlar	155	52,9 (9,6)	157	51,6 (10,5)	155	-1,2 (7,5)		
Subscore: Soziale Funktion	IDeg	463	51,1 (8,6)	471	50,9 (8,5)	463	-0,1 (7,6)	0,35 (0,62) [-0,87; 1,57]	0,5772
	IGlar	156	50,5 (8,6)	157	50,2 (8,8)	156	-0,2 (7,0)		
Subscore: Emotionale Rollenfunktion	IDeg	463	50,3 (8,3)	471	50,5 (8,2)	463	0,2 (8,0)	-0,23 (0,65) [-1,51; 1,06]	0,7282
	IGlar	156	49,2 (10,2)	157	50,2 (9,0)	156	1,0 (8,8)		

Subscore: Psychische Gesundheit	IDeg	464	51,1 (8,7)	471	50,7 (9,3)	464	-0,3 (7,7)	0,16 (0,64) [-1,09; 1,42]	0,7995
	IGlar	155	50,8 (8,6)	157	50,3 (9,0)	155	-0,3 (6,6)		
ANOVA: Analysis of Variance; IDeg: Insulin degludec; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									
¹ Eigene Berechnung: ANOVA-Modell mit festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, geografische Region und antidiabetischer Medikation zu Studienbeginn sowie Alter und Punktzahl der jeweiligen Domäne des SF-36 zu Studienbeginn als Kovariaten. Die Angaben beziehen sich auf das Full Analysis Set.									

Tabelle 4-39: Ergebnisse für das körperliche Wohlbefinden (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NN1250-3583)

Domäne	Behandlung	Ausgangswert		Ende der Studie		Veränderung		Behandlungseffekt ¹ IDeg vs. IGLar	
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Körperliches Wohlbefinden	IDeg	465	52,5 (7,3)	471	52,3 (7,3)	465	-0,2 (5,4)	0,73 (0,48) [-0,21; 1,67]	0,1274
	IGlar	156	51,8 (7,1)	157	51,0 (8,1)	156	-0,9 (5,9)		
Subscore: Körperliche Funktion	IDeg	461	52,7 (7,9)	471	52,5 (7,7)	461	-0,2 (5,6)	0,43 (0,49) [-0,52; 1,39]	0,3737
	IGlar	156	52,5 (6,7)	157	51,9 (7,9)	156	-0,6 (5,8)		
Subscore: Körperliche Rollenfunktion	IDeg	461	52,1 (7,2)	471	51,7 (7,5)	461	-0,4 (6,4)	0,69 (0,54) [-0,38; 1,76]	0,2031
	IGlar	156	51,1 (8,0)	157	50,3 (8,0)	156	-0,8 (6,4)		
Subscore: Körperliche Schmerzen	IDeg	458	54,0 (9,3)	471	53,9 (9,0)	458	-0,0 (8,9)	0,42 (0,72) [-1,00; 1,84]	0,5591
	IGlar	154	53,4 (8,8)	157	53,1 (10,1)	154	-0,2 (9,0)		
Subscore: Allgemeine Gesundheit	IDeg	463	48,3 (9,8)	471	48,2 (9,5)	463	-0,1 (6,3)	0,59 (0,57) [-0,53; 1,70]	0,2993
	IGlar	156	47,0 (9,9)	157	46,7 (10,4)	156	-0,4 (7,2)		
ANOVA: Analysis of Variance; IDeg: Insulin degludec; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									
¹ Eigene Berechnung: ANOVA-Modell mit festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, geografische Region und antidiabetischer Medikation zu Studienbeginn sowie Alter und Punktzahl der jeweiligen Domäne des SF-36 zu Studienbeginn als Kovariaten. Die Angaben beziehen sich auf das Full Analysis Set.									

Die Ergebnisse der körperlichen und psychischen Summenwerte des SF-36 v2 zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Psychisches Wohlbefinden: 0,02 [-1,29; 1,33]; $p=0,9717$ und Körperliches Wohlbefinden: 0,73 [-0,21; 1,67]; $p=0,1274$).

Die Gesamtpunktzahl in der körperlichen Domäne änderte sich im Mittel um -0,24 Punkte unter der Behandlung mit Insulin degludec und um -0,87 Punkte unter der Behandlung mit Insulin glargin (siehe Tabelle 4-39). In der psychischen Domäne änderte sich die Gesamtpunktzahl im Mittel um -0,06 Punkte unter der Behandlung mit Insulin degludec und um 0,15 Punkte unter der Behandlung mit Insulin glargin (siehe Tabelle 4-38).

Auch für alle Subscores der psychischen und physischen Einzeldomänen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mit IDeg und IGlar behandelten Patienten. (siehe Tabelle 4-38, Tabelle 4-39)

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 4.3.1.3.2.

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.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem kurz wirkendem Insulin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 liegen zwei randomisierte, kontrollierte, *open-label*-Studien mit 1.122 Patienten vor. In beiden Studien (NN1250-3583 und NN1250-3770) wurde Insulin degludec mit Insulin glargin verglichen.

Auf Basis der Ergebnislage wird deutlich, dass Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 einen Vorteil aufweist. Dieser Vorteil zeichnet sich insbesondere für den Endpunkt Hypoglykämien ab (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3). Nachfolgend werden die Ergebnisse aus den randomisierten kontrollierten Studien aller im Dossier dargestellten Endpunkte zusammengefasst.

Gesamtmortalität

Insgesamt starben vier Patienten während der Untersuchung, drei unter der Behandlung mit Insulin degludec und ein Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Insulin glargin. Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtmortalität zeigen die Ergebnisse aus den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (NN1250-3583 OR [95%-KI]: 0,65 [0,06;7,23]; p=0,73 und NN1250-3770 OR [95%-KI]: 2,95 [0,12;72,83]; p=0,51).

Änderung des HbA_{1c}-Wertes

In der Studie NN1250-3583 verringerten sich die mittleren HbA_{1c}-Werte nach 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen. Die mittlere Änderung zum HbA_{1c}-Ausgangswert betrug -0,40 (SD: 0,7) unter Insulin degludec und -0,39 (SD: 0,8) unter Insulin glargin. Für den Endpunkt HbA_{1c} zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,02 [-0,14;0,11]; p=0,8192).

In der Studie NN1250-3770 verringerten sich die mittleren HbA_{1c}-Werte nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn in allen Behandlungsarmen. Der mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wert betrug unter der Behandlung mit Insulin degludec -0,41 (SD 0,7) und unter der Behandlung mit Insulin glargin -0,58 (SD 0,7).

Die Ergebnisse der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 zeigen eine vergleichbare HbA_{1c}-Senkung in beiden Behandlungsarmen.

Hypoglykämien

Nächtliche bestätigte Hypoglykämien:

In beiden Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 traten nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr inkl.) bei IDeg-Patienten im Vergleich zu IGLar-Patienten seltener auf. Pro 100 Patientenjahre waren in der Studie NN1250-3583 unter IDeg-Behandlung (IGlar-Behandlung) insgesamt 441 (586) nächtliche bestätigte Hypoglykämien zu verzeichnen. In der Studie NN1250-3770 wurden im IDeg Flex-Arm 623 (IDeg-Arm 961) pro 100 Patientenjahre und im IGLar-Arm 996 pro 100 Patientenjahre dokumentiert. Beide Studien signalisieren einen statistisch signifikanten Vorteil (NN1250-3583: -25%, NN1250-3770 Flex: -40%) von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (NN1250-3583: RR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,96]; p=0,0211, NN1250-3770: RR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,82]; p=0,0028).

Die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) in der Meta-Analyse war über den gesamten Behandlungszeitraum mit Insulin degludec um 17% geringer (nicht signifikant) verglichen mit Insulin glargin (RR [95%-KI]: 0,83 [0,69;1,00]). Für die Erhaltungsphase zeigte sich unter einer Behandlung mit Insulin degludec eine um 25% signifikant geringere Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Maintenance period¹⁶) (RR [95%-KI]: 0,75 [0,60;0,94]) (6).

Bestätigte und schwere Hypoglykämien:

Die Auswertung bezüglich der Anzahl an bestätigten und schweren Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre zeigte in beiden Studien jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin (Studie NN1250-3583: bestätigte Hypoglykämien: RR [95%-KI]: 1,07 [0,89;1,28]; p=0,4849; schwere Hypoglykämien: RR [95%-KI]: 1,38 [0,72;2,64]; p=0,3358 und Studie NN1250-3770: bestätigte Hypoglykämien: Insulin degludec 12,7% vs. Insulin glargin 9,9%; schwere Hypoglykämien: Insulin degludec 99,4% versus 96,9%).

Die gepoolten Daten der Meta-Analyse von *Ratner et al.* zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichstherapien hinsichtlich Episoden bestätigter Hypoglykämien (gesamter Behandlungszeitraum: RR [95%-KI]: 1,10 [0,96;1,26]) und

¹⁶ *Maintenance period*: Erhaltungsphase – ab Woche 16 bis zum Ende der Behandlung (Phase bei stabilem Blutzucker und stabiler Insulindosis nach Titration)

schwerer Hypoglykämien (gesamter Behandlungszeitraum: RR [95%-KI]: 1,12 [0,68;1,86] (6).

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

Bei einer mit Insulin glargin geschätzten vergleichbaren Blutzuckersenkung (HbA_{1c}; MWD [95%-KI]: -0,0150% [-0,1437;0,1138]; p=0,8192) traten unter Insulin degludec in der Studie NN1250-3583 signifikant weniger (-25%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 einschließlich) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,96]; p=0,0211) auf. In dem Arm mit der tageszeitlich flexiblen Dosierung der Studie NN1250-3770 traten bei einer vergleichbaren Blutzuckersenkung (MWD (SD) IDeg: -0,41 (0,7) vs. IGlar: -0,58 (0,7)) unter Insulin degludec ebenfalls signifikant weniger (-40%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 einschließlich) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,82]; p=0,0028) 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.

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse weisen keine Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin auf.

Lebensqualität

Angaben zur Lebensqualität lagen nur in der Studie NN1250-3583 vor. Die Ergebnisse der körperlichen und psychischen Summenwerte des SF-36 zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Psychisches Wohlbefinden: 0,02 [-1,29;1,33]; p=0,9717 und Körperliches Wohlbefinden: 0,73 [-0,21;1,67]; p=0,1274).

Auch für alle Subwerte der psychischen und physischen Einzeldomänen des SF-36 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mit Insulin degludec und Insulin glargin behandelten Patienten.

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 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.2.**

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

Tabelle 4-41: 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 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-43: 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 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.2)
<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 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 4-45: 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 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-47: 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

Nicht zutreffend.

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 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für

die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Evidenzklassifizierung

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Insulin degludec (1x täglich) in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin im Vergleich zu Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 liegen zwei

randomisierte, kontrollierte, Phase-III-Studien mit offenem Studiendesign an 1.122 Patienten vor. Beide Studien (NN1250-3583, NN1250-3770) entsprechen jeweils der Evidenzstufe Ib (45). Für die Endpunkte bestätigte und nächtliche bestätigte Hypoglykämien liegt zudem eine mit der EMA konsentrierte Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia vor.

Die Vollständigkeit des Studienpools wird durch eine systematische Studienregisterrecherche (Abschnitt 4.2.3.3 und Anhang 4-B) bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotential auf Studienebene

Bei den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 handelt es sich um randomisierte, aktivkontrollierte, offene *Treat-to-Target*-Studien. Die Studien waren speziell im *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 (102). Dies wird ferner auch in der FDA-Guideline zur Entwicklung von Insulinprodukten so definiert: „Test und Vergleichsgruppe sollen zu gleichen Zielen titriert werden. Gleiche glykämische Kontrolle (Test Non-Inferiority zur Referenz) sollen erreicht werden, damit Vergleiche zwischen den Gruppen bezüglich Frequenz und Schwere von Hypoglykämien in abschließenden Risk-Benefit-Evaluierungen möglich werden (8).

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der beiden Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 erfolgte jeweils auf Grundlage des Studienberichtes.

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder Patienten noch Behandler verblindet. Die Wahl des Studiendesigns war der Tatsache geschuldet, dass die Verabreichung des gewählten Komparators Insulin glargin nicht angemessen verblindet werden konnte. Ein *double-dummy*-Design hätte eine inakzeptabel große Anzahl an Injektionen und eine höhere Studienkomplexität mit einem höheren Risiko von Studienabbrüchen und *Non-Compliance* der Patienten zur Folge gehabt.

Zur Erzeugung der Randomisierungssequenzen liegen in den Studienberichten keine Angaben vor. Die Gruppeneinteilungen erfolgten verdeckt mithilfe eines interaktiven Sprachdialog- oder Internet-basierten Systems (*Interactive Voice or Web Response System, IVRS/IWRS*). Die Berichterstattung in den Studien wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte transparent. Für die statistische Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Die Studien und ihre Ergebnisse wurden in vier Publikationen im *Lancet*, *Diabetic Medicine*, *Diabetes*, *Obesity and Metabolism* und *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* veröffentlicht (6, 20-22). Die veröffentlichten Zahlen in den Publikationen sind deckungsgleich mit den berichteten Zahlen der Studienberichte. Das Verzerrungspotenzial der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 wurde daher insgesamt als „niedrig“ eingestuft.

Eine Homogenität der in die Studien eingeschlossen Patientenpopulationen ist gegeben. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien waren weitgehend identisch. Ein Unterschied bestand hauptsächlich in der Studiendauer: Die Studie NN1250-3583 lief über 52 Wochen, Studie NN1250-3770 über 26 Wochen.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Neben den Sicherheitsparametern Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden die Endpunkte Gesamtmortalität, Änderung des HbA_{1c}-Wertes, Hypoglykämien und Lebensqualität berücksichtigt.

Diese Endpunkte sind etabliert und wurden bereits durch das IQWiG in seinen Nutzenbewertungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 als patientenrelevant eingestuft ((4, 5)). Darüber hinaus lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, und es waren zudem keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen könnten. Da auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde, ergab sich für die Endpunktebene keine davon abweichende Einschätzung.

Die Qualität der relevanten Studien wird insgesamt als gut erachtet, und den Analysen liegt eine ausreichend große Patientenzahl zugrunde. Außerdem weisen die Studien aufgrund ihres ähnlichen Studiendesigns und vergleichbarer Studienpopulationen eine hohe Homogenität auf, weshalb für die Datenauswertung des Endpunktes Hypoglykämien auf gepoolte Ergebnisse aus einer publizierten Meta-Analyse zurückgegriffen wurde, welche die signifikanten Ergebnisse zusätzlich stützen (6). Da die Studien insgesamt ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen, besteht für die Ergebnisse der dargestellten Endpunkte eine hohe Aussagekraft.

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.

Wie in Abschnitt 4.4.1 bereits zusammenfassend dargestellt, liegen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin glargin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 zwei randomisierte, kontrollierte, Phase-III-Studien im offenen Studiendesign mit 1.122 Patienten vor. Aufgrund großer Homogenität der Studien konnte für die Datenauswertung des Endpunktes Hypoglykämien darüber hinaus auf gepoolte Ergebnisse einer Meta-Analyse zurückgegriffen werden (6). Mögliche Heterogenitäten in einzelnen Analysen ergeben sich unter Umständen aus einer unterschiedlich langen Studiendauer (Behandlungszeit: Studie NN1250-3583 52 Wochen und Studie NN1250-3770 26 Wochen).

Bei dem Diabetes mellitus Typ 1 kommt es zu einem absoluten Insulinmangel aufgrund einer Zerstörung der Betazellen der Langerhans-Inseln im Pankreas, in deren Folge keine Sekretion von Insulin mehr stattfindet. Der Diabetes mellitus Typ 1 macht ca. 5-10% aller Fälle mit Diabetes mellitus aus. Die Erkrankung tritt am häufigsten im Kindes- und Jugendalter auf.

Der Diabetes mellitus Typ 1 ist durch eine Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen der Langerhans-Inseln im Pankreas charakterisiert (9). Diese Betazellen wirken als Glucose-Sensoren und sorgen bei zu geringen Glucosekonzentrationen für eine Insulinausschüttung, um den Glucosespiegel innerhalb seiner physiologischen Schwankungsbreite zu halten. Die Zerstörung der Betazellen ist irreversibel und führt in Abhängigkeit vom Ausmaß der Destruktion zu Einschränkungen bis hin zum völligen Verlust der Blutglucosekontrolle (103).

Insulin degludec ist ein Insulinanalogon, das sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antidiabetika (orale Antidiabetika und kurz wirkendem Insulin) 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 (38, 39).

Eine weitere Meta-Analyse untersuchte Hypoglykämie bei Diabetes mellitus Typ 1-Patienten mit hohem Insulinbedarf ($>0,45$ U/kg) unter Insulin degludec und Insulin glargin. 235 von 950 Patienten benötigten diese hohe Dosis. Die glykämische Kontrolle war in beiden Gruppen vergleichbar. Ferner war die Häufigkeit aller bestätigten Hypoglykämien vergleichbar. Die Häufigkeit aller bestätigten nächtlichen Hypoglykämien bei Diabetes mellitus Typ 1-Patienten mit hohem Insulinbedarf war um 36% geringer über die gesamte Studiendauer (RR: 0,64 [0,42; 0,99], $p=0,046$) und um 44% in der Erhaltungsphase (RR: 0,56 [0,33; 0,95], $p=0,033$) (104).

Verlängerung des Überlebens

Gesamtmortalität:

Insgesamt traten in den beiden betrachteten Studien vier Todesfälle auf: Drei Studienteilnehmer starben unter einer Behandlung mit Insulin degludec, ein Studienteilnehmer starb unter einer Behandlung mit Insulin glargin. Die Ergebnisse der Studien NN1250-3583 (52 Wochen Behandlungszeit) und NN1250-3770 (26 Wochen Behandlungszeit) zeigten bezüglich der Gesamtmortalität somit keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und dem Komparator Insulin glargin (NN1250-3583: OR [95%-KI]: 0,65 [0,06;7,23]; $p=0,73$; NN1250-3770: OR [95%-KI]: 2,95 [0,12;72,83]; $p=0,51$).

Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtmortalität ist für beide Interventionen vergleichbar.

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Änderung des HbA_{1c}-Wertes:

In Studie NN1250-3583 verringerten sich die mittleren HbA_{1c}-Werte nach 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen. Der mittlere HbA_{1c}-Wert unter der Behandlung mit Insulin degludec betrug 7,3% (SD 1,0%) und unter der Behandlung mit Insulin glargin 7,3% (SD 1,1%). Die Werte liegen damit unter dem von der DDG angestrebten HbA_{1c}-Wert von $<7,5\%$ (9). Die ermittelte mittlere Änderung relativ zum Anfangswert betrug $-0,40\%$ unter Insulin degludec und $-0,39\%$ unter Insulin glargin.

Anhand des HbA_{1c}-Wertes zeigte sich somit eine wirksame Verbesserung der Kontrolle des Blutzuckerspiegels unter der Behandlung mit Insulin degludec. Der mittlere Behandlungseffekt (IDeg vs. IGlargin) wurde auf $-0,0150\%$ (SE: 0,07%, 95% KI: [-0,14;0,11], $p=0,8192$) geschätzt. Da die obere Grenze des 95%-igen Konfidenzintervalls unter der definierten Grenze von 0,4% lag, besteht ein Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin für diesen Endpunkt.

In Studie NN1250-3770 verringerten sich die mittleren HbA_{1c}-Werte nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn in allen Behandlungsarmen. Zum Ende der Studie betrug der mittlere HbA_{1c}-Wert unter der Behandlung mit Insulin degludec 1x täglich 7,3% (SD 0,9%) und unter der Behandlung mit Insulin glargin 7,1% (SD 0,8%). Selbst mit einem Studiendesign mit extremen Dosierungsintervallen, wurde in dieser Studie in beiden Behandlungsarmen der von der DDG empfohlene HbA_{1c}-Zielwert erreicht ohne dass schwerwiegende Hypoglykämien erfolgten. Die ermittelte mittlere Änderung relativ zum Anfangswert betrug -0,41% unter Insulin degludec 1x täglich und -0,58% unter Insulin glargin.

Beide Studien waren 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 (102). 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 (105).

Anhand des HbA_{1c}-Wertes zeigte sich somit eine wirksame Verbesserung der Kontrolle des Blutzuckerspiegels unter der Behandlung mit Insulin degludec. Die Ergebnisse beider Studien werden jeweils durch eine Sensitivitätsanalyse gestützt. Sowohl in der Studie NN1250-3583 als auch in der Studie NN1250-3770 konnte die Nicht-Unterlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin dargelegt werden (geschätzte mittlere Behandlungseffekte: Studie NN1250-3583 -0,01% (95% KI: [-0,14;0,12]); Studie NN1250-3770 0,15% (95% KI: [0,01;0,29])).

Verbesserung der gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität:

Die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde nur in Studie NN1250-3583 erhoben. Die Ergebnisse der körperlichen und psychischen Summenwerte des SF-36 zeigten dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Psychisches Wohlbefinden: MWD: 0,02 [-1,29; 1,33]; p=0,9717 und Körperliches Wohlbefinden: MWD: 0,73 [-0,21; 1,67]; p=0,1274).

Die Gesamtpunktzahl in der körperlichen Domäne änderte sich im Mittel um -0,24 Punkte unter der Behandlung mit Insulin degludec und um -0,87 Punkte unter der Behandlung mit Insulin glargin. In der psychischen Domäne änderte sich die Gesamtpunktzahl im Mittel um -0,06 Punkte unter der Behandlung mit Insulin degludec und um 0,15 Punkte unter der Behandlung mit Insulin glargin.

Auch für alle Subscores der psychischen Einzeldomänen (Vitalität, Soziale Funktion, Emotionale Rollenfunktion, Psychische Gesundheit) und physischen Einzeldomänen (Körperliche Funktion, Körperliche Rollenfunktion, Körperlich Schmerzen, Allgemeine Gesundheit) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit Insulin degludec und Insulin glargin behandelten Patienten.

Hinsichtlich der Lebensqualität unterscheiden sich die Vergleichstherapien nicht voneinander.

Verringerung von Nebenwirkungen

Hypoglykämien:

Ziel der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 ist es prinzipiell, die therapiebedingten Nebenwirkungen und Belastungen für den Patienten so gering wie möglich zu halten. Dabei geht es insbesondere darum, schwere Stoffwechsellentgleisungen, wie schwere Hypoglykämien - in besonders schweren Fällen mit Ketoazidose oder *Coma diabeticum* - zu vermeiden (9).

Die Praxisleitlinie der DDG „Therapie des Typ 1 Diabetes“ führt aus, dass bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf die glykämische Kontrolle individualisierte Therapieziele mit den Patienten vereinbart werden sollen (9). Die Wahl des HbA_{1c}-Zielwertes sollte dabei stets als ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypoglykämien und deren Folgen, dem erwartbaren Nutzen der Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgekomplikationen, der Patientenpräferenz und den Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz behandelt werden, wobei etwaige Komorbiditäten zu berücksichtigen sind.

Laut der Praxisleitlinie der DDG stellt die Vermeidung von Hypoglykämien eine der größten Herausforderungen bei der Erreichung eines möglichst normnahen Blutglucosespiegels dar. Je niedriger der anvisierte Blutglucosebereich ist, desto häufiger können Hypoglykämien auftreten. Hypoglykämien können bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1, wenn nicht rechtzeitig hinreichend behandelt, zu Koma, Krämpfen und sogar zum Tod führen.

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 (3, 106). 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 (106, 107). Allerdings stellen auch nicht schwere Hypoglykämien ein Risiko für den Patienten dar, besonders da zahlreiche nicht schwere hypoglykämische Episoden asymptomatisch verlaufen beziehungsweise vom Patienten aufgrund von Wahrnehmungsstörungen („*hypoglycaemia unawareness*“) oder wegen des Auftretens während des Schlafs nicht bemerkt werden (9, 18, 19, 29, 30, 65-68, 73, 108).

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

- ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) (European Medicines Agency (EMA)) (3) 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) (American Diabetes Association (ADA)) (52)
- < 72 mg/dl (4,0 mmol/l) (Canadian Diabetes Association) (109)

Im Gegensatz zu diesen Angaben wurde in den Novo Nordisk Zulassungsstudien und entsprechend im Insulin degludec Nutzendossier die hypoglykämische Schwelle mit 3,1 mmol/l deutlich niedriger angesetzt. Die Begründung hierfür wird in den folgenden Subkapiteln „Definition von ‚bestätigten Hypoglykämien‘ im vorliegenden Nutzendossier“ und „Begründung der Einbeziehung der Kategorie ‚asymptomatische Patienten mit Blutzuckerkonzentration <3,1 mmol/l‘“ gegeben.

Die deutschen Fachgesellschaften machen in ihren Leitlinien keine Angaben bzgl. eines Schwellenwerts für Hypoglykämien (9, 106, 110).

Die Betrachtung von Hypoglykämien soll gemeinsam mit der langfristigen Blutzucker-Senkung erfolgen (77, 111).

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).

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.

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% (61) 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 (62) und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien 3-6-fach (63). Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen (29, 61, 64-67). Somit sind nicht schwere asymptomatische Hypoglykämien ebenfalls als patientenrelevant und valide 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.

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 (112).

Hypoglykämien sind häufig in Diabetes mellitus Typ 1 wie auch in Diabetes mellitus Typ 2 (113). Desweiteren werden „Hypoglykämien (...) insbesondere bei älteren Menschen häufig nicht erkannt oder fehlinterpretiert“ (106). 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 (114). Patienten berichten sehr unterschiedlich über ihre Symptome (115) und es bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Wahrnehmungsschwelle (71). Wiederholte Hypoglykämien können die Fähigkeit zur Wahrnehmung von zukünftigen Hypoglykämien beeinträchtigen. Darüberhinaus, können die neurohormonellen Gegenregulationen/Antworten auf Hypoglykämien verschleiert werden (116, 117).

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. 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 (67, 73, 118). Desweiteren wird die Hypoglykämie-Wahrnehmung und die physiologische Gegenregulation mit fortlaufender Dauer und Anzahl der Hypoglykämien defizient (62) und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien 3-6-fach (63). Für diesen Personenkreis ist es besonders wichtig, Hypoglykämien konsequent zu vermeiden (66, 69), da sie einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten

schwerer Hypoglykämien ausgesetzt sind (73). Sowohl das Vorliegen einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung als auch die Risikoerhöhung für schwere und schwerwiegende Hypoglykämien in dieser Population sind bei Patienten mit T1DM häufiger, aber auch bei T2DM von nicht zu vernachlässigender Bedeutung (73, 74). 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 (73). 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 (75). Andererseits stellt der HAAF auch eine maladaptive Reaktion dar (59), da die Störung der Gegenregulierung und die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung das Risiko einer schweren Hypoglykämie mit ihrer Morbidität und potenziellen Mortalität erhöht (73).

Es ist aus klinisch-diabetologischer Sicht daher eine gravierende Fehleinschätzung, asymptotische Hypoglykämien zu bagatellisieren, indem solche Ereignisse nicht als Hypoglykämie berücksichtigt werden; vielmehr zeichnet diese Befundkonstellation, die im klinischen Sprachgebrauch als „Unawareness“ bezeichnet wird, eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei der Hypoglykämien eben wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen (29, 61, 64-67). Die Auswirkungen von Hypoglykämien sind gleich, unabhängig davon, ob es sich um symptomatische oder asymptotische Ereignisse handelt. Beispielsweise wurden bei Patienten mit T1DM in Zusammenhang mit nächtlichen Hypoglykämien im EKG verlängerte QT-Intervalle und eine größere QT-Streuung beobachtet (119-121).

Sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien stellen eine potentielle Gefahr für den Patienten dar (106). Laut der VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)-Studie erhöht das Auftreten von Hypoglykämien das Risiko für einen kardiovaskulären Tod um das Vierfache (122). Die Auswirkungen von hypoglykämischen Episoden können vor allem für ältere Patienten schwerwiegend sein. Das Risiko eines Sturzes ist bei Hypoglykämien erhöht (123). Des Weiteren können hypoglykämische Episoden den Patienten selbst und Dritte (z. B. im Straßenverkehr) gefährden. Daher können Hypoglykämien und eine instabile Stoffwechsellage zur Fahruntauglichkeit führen. Dies schränkt die Mobilität der betroffenen Patienten ein und kann sogar den Arbeitsplatz gefährden, beispielsweise bei einem Bus- bzw. LKW-Fahrer, oder einem Außendienstmitarbeiter (124, 125).

Das wiederholte Auftreten von nicht schweren Hypoglykämien ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Entwickeln schwerer Hypoglykämien (11). Daher sollen auch nicht schwere Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus möglichst vermieden werden.

Bestätigte und schwere Hypoglykämien:

Die Auswertung bezüglich der Anzahl an bestätigten Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre zeigte in beiden Studien jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Insulin

degludec und Insulin glargin (Studie NN1250-3583: bestätigte Hypoglykämien: RR [95%-KI]: 1,07 [0,89;1,28]; p=0,4849; schwere Hypoglykämien: RR [95%-KI]: 1,38 [0,72;2,64]; p=0,3358 und Studie NN1250-3770: bestätigte Hypoglykämien: Insulin degludec 12,7% vs. Insulin glargin 9,9%; schwere Hypoglykämien: Insulin degludec 99,4% versus 96,9%).

Die gepoolten Daten der Meta-Analyse von *Ratner et al.* zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichstherapien hinsichtlich Episoden bestätigter Hypoglykämien (gesamter Behandlungszeitraum: RR [95%-KI]: 1,10 [0,96;1,26]) und schwerer Hypoglykämien (gesamter Behandlungszeitraum: RR [95%-KI]: 1,12 [0,68;1,86] (6).

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 (10-14) (15, 16). Dem „*dead-in-bed*“-Syndrom werden ca. 6% aller Todesfälle von Patienten mit Diabetes unter 40 Jahren zugeschrieben (17). Zudem können unbemerkte nächtliche Hypoglykämien die Wahrnehmung für hypoglykämische Ereignisse im Allgemeinen beeinträchtigen (10). Weitere Studien belegen, dass asymptomatische Hypoglykämien ein sehr häufiges Phänomen darstellen. So zeichneten 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 (18). In einer anderen Studie blieben 83% der mittels CGMS entdeckten hypoglykämischen Episoden von den Patienten unbemerkt (19).

In beiden Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 traten nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr inkl.) bei IDeg-Patienten im Vergleich zu IGlar-Patienten seltener auf. Pro 100 Patientenjahre waren in der Studie NN1250-3583 unter IDeg-Behandlung (IGlar-Behandlung) insgesamt 441 (586) nächtliche bestätigte Hypoglykämien zu verzeichnen. In der Studie NN1250-3770 wurden im IDeg Flex-Arm 623 (IDeg-Arm OD 961) pro 100 Patientenjahre und im IGlar-Arm 996 pro 100 Patientenjahre dokumentiert. Beide Studien signalisieren einen statistisch signifikanten Vorteil (NN1250-3583: -25%, NN1250-3770 Flex: -40%) von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (NN1250-3583: RR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,96]; p=0,0211, NN1250-3770: RR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,82]; p=0,0028).

In der Meta-Analyse von *Ratner et al.* war die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) über den gesamten Behandlungszeitraum mit Insulin degludec um 17% geringer (nicht signifikant) verglichen mit Insulin glargin (RR

[95%-KI]: 0,83 [0,69;1,00]). Für die Erhaltungsphase zeigte sich unter einer Behandlung mit Insulin degludec eine um 25% signifikant geringere Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Maintenance period¹⁷) (RR [95%-KI]: 0,75 [0,60;0,94]) (6).

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

Bei einer mit Insulin glargin geschätzten vergleichbaren Blutzuckersenkung (HbA_{1c}: MWD [95%-KI]: -0,0150% [-0,1437;0,1138]; p=0,8192) traten unter Insulin degludec in der Studie NN1250-3583 signifikant weniger (-25%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 einschließlich) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,96]; p=0,0211) auf. In dem Arm mit der tageszeitlich flexiblen Dosierung der Studie NN1250-3770 traten bei einer vergleichbaren Blutzuckersenkung (MWD (SD) IDeg: -0,41 (0,7) vs. IGlar: -0,58 (0,7)) unter Insulin degludec ebenfalls signifikant weniger (-40%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 einschließlich) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,82]; p=0,0028) auf.

In der gemeinsamen Betrachtung des HbA_{1c} und der Hypoglykämien ergab sich somit ein Vorteil durch die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber der Vergleichstherapie.

Unerwünschte Ereignisse:

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen in Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 weisen keine Unterschiede zwischen Insulin degludec und der Vergleichstherapie Insulin glargin auf.

Der Behandlungseffekt zwischen Insulin degludec und Insulin glargin war weder für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (NN1250-3583: OR: 1,22 [0,76;1,98]; p=0,4099), der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (NN1250-3583: 0,94 [0,52;1,70]; p=0,8390) noch für die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse statistisch signifikant (NN1250-3583: 2,11 [0,46;9,69]; p=0,3354).

Kardiovaskuläre Ereignisse:

Bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) wurden in beiden Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 als UE von speziellem Interesse betrachtet.

In Studie NN1250-3583 wurde im Insulin degludec-Arm bei 3 Patienten (0,6%) (ein Patient mit akutem Koronarsyndrom, 2 Patienten mit kardiovaskulärem Tod) und im IGlar-Arm bei einem Patienten (0,6%; kardiovaskulärer Tod) ein bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis festgestellt. Das OR [95%-KI]: 0,98 [0,10;9,48] zeigte dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (p=0,99).

¹⁷ *Maintenance period*: Erhaltungsphase – ab Woche 16 bis zum Ende der Behandlung (Phase bei stabilem Blutzucker und stabiler Insulindosis nach Titration)

In der Studie NN1250-3770 traten sowohl im Insulin degludec- als auch im Insulin glargin-Arm keine bedeutenden kardiovaskulären Ereignisse (MACE) auf, die als akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod definiert wurden.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse kann insgesamt kein Unterschied bezüglich der Sicherheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin festgestellt werden.

Fazit

Insgesamt traten während der Behandlungsphase in den beiden betrachteten Studien vier Todesfälle auf: Drei Studienteilnehmer starben unter einer Behandlung mit Insulin degludec, ein Studienteilnehmer starb unter einer Behandlung mit Insulin glargin. Dieses Verhältnis entspricht der 3:1 Randomisierung, und der Unterschied war dementsprechend nicht statistisch signifikant. Für den Endpunkt **Mortalität** ist demnach **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

In den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 war das Auftreten von bestätigten (Tag und Nacht) sowie schweren Hypoglykämien vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Für diese Endpunkte ist demnach **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin belegt (Wahrscheinlichkeit: Beleg).

Bei einer mit Insulin glargin vergleichbaren Blutzuckersenkung traten unter Insulin degludec in der Studie NN1250-3583 signifikant weniger (-25%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre auf. In der Studie NN1250-3770 traten signifikant weniger (-40%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien unter einer Therapie mit Insulin degludec auf. Für diesen Endpunkt ist daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis). Die Meta-Analyse konnte zeigen, dass die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) über den gesamten Behandlungszeitraum mit Insulin degludec um 17% geringer war verglichen mit Insulin glargin (nicht signifikant; RR [95%-KI]: 0,83 [0,69;1,00]). Es zeigte sich zudem eine um 25% statistisch signifikant geringere Rate an nächtlichen bestätigten Hypoglykämien unter Insulin degludec ebenfalls für die Erhaltungsphase (*Maintenance period*¹⁸, RR [95%-KI]: 0,75 [0,60;0,94]).

Da die HbA_{1c}-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert unter Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar war und sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, ergibt sich aus der **gemeinsamen Interpretation von Hypoglykämien und Änderung des HbA_{1c}-Wertes** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigten die Ergebnisse der Studie NN1250-3583 keine signifikanten Unterschiede in den seitens der Patienten berichteten

¹⁸ *Maintenance period*: Erhaltungsphase – ab Woche 16 bis zum Ende der Behandlung (Phase bei stabilem Blutzucker und stabiler Insulindosis nach Titration)

körperlichen und psychischen Summenwerten des Fragebogens SF-36 zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt ist daher **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

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

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

Die folgende Tabelle 4-49 fasst die Ergebnisse bezüglich der oben dargestellten Quantifizierung zum Zusatznutzen und den Wahrscheinlichkeiten zusammen.

Tabelle 4-49: 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 gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verringerung von Nebenwirkungen		
Hypoglykämien		
bestätigte [†]	Kein Zusatznutzen	Beleg
nächtliche bestätigte [‡]	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
schwere	Kein Zusatznutzen	Beleg
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA _{1c}	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse		

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
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 kurz wirkendem Insulin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec durch eine bedeutsame Reduktion bestätigter nächtlicher Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) bei vergleichbarer, guter HbA_{1c}-Senkung und einer vergleichbaren Rate an Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin.

Insgesamt deuten die im vorliegenden Dossier präsentierten Daten auf einen Vorteil von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin hinsichtlich nächtlicher bestätigter Hypoglykämien bei vergleichbarem sonstigem Sicherheitsprofil hin.

Das Vertrauen in die Wirksamkeit einer Therapie sowie deren Sicherheitsprofil sind ein maßgebliches Kriterium für die Therapiewahl. Dieser Aspekt ist in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 von großer Bedeutung, da die Patienten auf eine tägliche Medikation angewiesen sind. Wirksamen und nebenwirkungsarmen Medikamenten kommt daher eine hohe Bedeutung zu, um eine individuell an den Patienten angepasste Behandlung zu ermöglichen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 handelt es sich um zwei offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Studien. In beiden Studien wurden auch deutsche Patienten eingeschlossen. Die Mehrheit der in die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 eingeschlossenen Patienten waren, wie in Tabelle 4-13 beschrieben, weißer Abstammung (Minimum 92,6% bis Maximum 98,8%). Die Studienpopulation umfasste in Studie NN1250-3583 im Insulin degludec-Arm zu 92,6% und im Insulin glargin-Arm zu 94,3% weiße Patienten sowie in der Studie NN1250-3770 im Insulin degludec-Arm 97,6% (IDeg Flex 96,3%) und im Insulin glargin-Arm 98,8%. Darunter war jeweils auch ein Anteil deutscher Studienteilnehmer. Daher wird angenommen, dass die demographischen und klinischen Charakteristika der deutschen Studienteilnehmer mit denen der Gesamtpopulation der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 vergleichbar waren.

Sowohl in Studie NN1250-3583 als auch in Studie NN1250-3770 wurde Insulin degludec mit Insulin glargin (Insulinanalogon) verglichen. Insulinanalogon sind in der Versorgungsrealität

etablierte Wirkstoffe. Weltweit werden Insulinanaloga in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 eingesetzt. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Humaninsulin sowie untereinander wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Mittlerweile liegen die Ergebnisse einer Endpunktstudie (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention, ORIGIN*) vor, in der gezeigt wurde, dass bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko bzgl. kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte unter einer Behandlung mit Insulin glargin ein vergleichbares Therapieergebnis wie unter Standardtherapie erzielt werden kann (94). Internationale Leitlinien empfehlen Insulinanaloga zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) (25) wegen des Vorteils hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien (26). Eine Gleichwertigkeit der lang wirkenden Insulinanaloga gegenüber den lang wirkenden Humaninsulinen wurde für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen im Rahmen der Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahre 2010 festgestellt ((4), S. 281 ff.).

Rund die Hälfte aller Patienten mit Diabetes mellitus sind in Deutschland in ein *Disease Management Programm* (DMP) eingeschlossen. Ein Vergleich der GKV-Routinedaten von DMP-Teilnehmern und Nichtteilnehmern mit Diabetes mellitus Typ 1 lässt vermuten, dass die DMP-Teilnehmer kurz-, mittel- und langfristig in Deutschland deutlich wirtschaftlicher versorgt werden als Nichtteilnehmer (95). Die DMP-Population wird daher als repräsentativ für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Deutschland angesehen.

Relevante Patientencharakteristika der Gesamtpopulationen der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 wurden mit den Charakteristika von Teilnehmern des DMP Diabetes mellitus Typ 1 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 (96).

Im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern besteht ein Unterschied im Alter (Mittelwert) zu den Patienten der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, und es wurde ein höherer HbA_{1c}-Wert bei den DMP-Teilnehmern beobachtet (s. Tabelle 4-50).

Die Unterschiede in der Altersverteilung zwischen den betrachteten Populationen der Studien NN1250-3583 und -3770 und des DMP werden für die Bewertung des Behandlungserfolges von Insulin degludec als nicht relevant angesehen. Der im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern niedrigere HbA_{1c}-Wert der NN1250-3583- und -3770-Studienteilnehmer ist auf das prädefinierte Einschlusskriterium der 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 4-50: Vergleich der Patientencharakteristika der NN1250-3583 und NN1250-3770 (FAS) und des DMP Diabetes mellitus Typ 1 der AOK

Patienten- charakteristikum	NN1250-3583		NN1250-3770			DMP Diabetes mellitus Typ 1 der AOK ^a
	IDeg	IGlar	IDeg	IDeg Flex	IGlar	
N	472	157	165	164	164	5.917 ^b
Alter ^c (Jahre) Mittelwert (SD)	42,8 (13,7)	43,7 (13,3)	44,5 (13,1)	42,6 (13,4)	44,1 (12,6)	40,0
Geschlecht w/m (%)	41,1 / 58,9	42,7 / 57,3	43,0 / 57,0	37,8 / 62,2	46,3 / 53,7	42,15 / 57,85
HbA _{1c} (%) Mittelwert (SD)	7,7 (0,9)	7,7 (1,0)	7,7 (0,9)	7,7 (1,0)	7,7 (0,9)	8,87
BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	26,3 (3,7)	26,4 (4,2)	26,4 (4,0)	27,0 (3,8)	26,8 (4,0)	26,26

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.
c: NN1250-3583/-3770 mit Pat. >18 J. zum Zeitpunkt des Studienbeginns; DMP-AOK Pat. >18 J. ab Erstdiagnose
BMI: Body Mass Index; DMP: Disease Management Programm; Flex: Fixed flexible Dosierungsregime für IDeg; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; SD: Standardabweichung

In den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 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 sind somit ebenfalls für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zu erwarten.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Die Vorteile von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Bolusinsulin sind somit ebenfalls für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 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 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, für die eine Therapie Insulin in Kombination mit Bolusinsulin 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 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). 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 2006²¹) 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 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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).

NN1250-3583

Registereinträge:

Novo Nordisk. Clinicaltrials.gov: NCT00982228 NN1250-3583: 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 (BEGIN™: BB T1 LONG)/NN1250-3644: 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). 2013.

Adresse: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00982228?term=NCT00982228&rank=1>
(85)

Novo Nordisk. EU-CTR: 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 a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 1 diabetes. 2009.

Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005774-13/DE>
(86)

Novo Nordisk. ICTRP: EUCR2008-005774-13-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. 2012.

Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCR2008-005774-13-GB>
(87)

Studienbericht:

Novo Nordisk. A 52 Week Randomised, Controlled, Open-label, Multicentre, Multinational, Parallel, 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 in Subjects With Type 1 Diabetes. 2011. (50)

Publikation:

Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Francisco AM, Pei H, Bode B; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1489-97. (22, 88)

Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones DL, Hansen CT, Rana A, Heller SR; BEGIN® Basal-Bolus Type 1 trial investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN(®) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabetes Medicine*. 2013 Nov;30(11):1293-7. doi: 10.1111/dme.12243. (21)

Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(2):175-84. (6)

NN1250-3770**Registereinträge:**

Novo Nordisk. ClinicalTrials.gov: NCT01079234 A 26-week Trial Investigating the Dosing Flexibility, Efficacy and Safety of NN1250 in Subjects With Type 1 Diabetes With a 26-week Extension (Begin™: Flex T1). 2013.

Adresse: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01079234?term=NCT01079234&rank=1>
(89)

Novo Nordisk. EU-CTR: 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. 0000.

Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012923-27/DE>
(90)

Novo Nordisk. ICTRP: 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. 2012.

Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012923-27-NO>
(91)

Studienbericht:

Novo Nordisk. A 26-week trial investigating the dosing flexibility, efficacy and safety of NN1250 in subjects with type 1 diabetes with a 26-week extension. 2011. (93)

Publikation:

Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, Larsen J, Tamer SC, Bain SC; NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):1154-62. doi: 10.1210/jc.2012-3249. Epub 2013 Feb 7. (20, 92)

Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2013;15(2):175-84. (6)

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 Tresiba 2014-B-002. 2014.
2. 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 2006/2006 15.03.2014. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinanaloga_TrG.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (14.05.2012)2012 15.02.2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht Version 1.0. Stand: 18.2.2010/2010 03.03.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht Version 1.0. Stand: 30.3.2007/2007 03.03.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
6. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(2):175-84.
7. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim S, . H., Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(2).
8. Food and Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention 2008 20.03.2014. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071624.pdf>.
9. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchenbusch M, Gözl S, Martin S. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Version 1.0. 2011 03.02.2014. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf.
10. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocrine Practice*. 2003;9(6):530-43.
11. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-76.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Bendtson I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Danish Medical Bulletin*. 1995;42(3):269-84.
16. Vervoort G, Goldschmidt HM, van Doorn LG. Nocturnal blood glucose profiles in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple (> or = 4) daily insulin injection regimens. *Diabetic Medicine*. 1996;13(9):794-9.
17. 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.
18. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2

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

19. 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.

20. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(3):1154-62.

21. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN((R)) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabetic Medicine*. 2013;30(11):1293-7.

22. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9825):1489-97.

23. Sanches AC, Correr CJ, Venson R, Pontarolo R. Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults with type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011;94(3):333-9.

24. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11(4):372-8.

25. 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.

26. 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.

27. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2:Cd009122.

28. Bode BW, Schwartz S, Stubbs HA, Block JE. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2361-6.

29. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(7):937-48.

30. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1902-12.

31. UK-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.

32. Food and Drug Organisation (FDA). MEMORANDUM OF MEETING MINUTES, End-of-Phase 2 Meeting FDA und Novo Nordisk A/S. Data on file2009.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1,2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V. Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 33 und 33a2013 24.3.2014. Available from: www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_TrG.pdf.
34. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2014;30(2):104-19.
35. Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of basal insulins. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2011;13 Suppl 1:S15-24.
36. Kostev K, Dippel FW, Bierwirth R. Resource consumption and costs of treatment in patients with type 1 diabetes under intensified conventional therapy under German real-life conditions. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2013;7(3):736-42.
37. Solomon MD, Vijan S, Forma FM, Conrad RM, Summers NT, Lakdawalla DN. The impact of insulin type on severe hypoglycaemia events requiring inpatient and emergency department care in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013;102(3):175-82.
38. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba® (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 2013.
39. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba® (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2013.
40. 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").
41. Novo Nordisk. Fachinformation NovoRapid® (Insulin aspart) - 100 E/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 100 E/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: Juli 2012)2012. Available from: www.fachinfo.de (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Insulin aspart").
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.20132013 03.03.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
43. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine*. 2010;8:18.
44. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *The British Medical Journal*. 2010;340:c869.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - zuletzt geändert am 18. April 2013 - veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 25.11.2013 B2 - in Kraft getreten am 26.November 2013 2013 05.03.2014. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
46. 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(9131):837-53.

47. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(10):1189-95.
48. 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.
49. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal*. 2000;321(7258):405-12.
50. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3583, A 52-week randomised, controlled, open-label, multicentre, multinational, parallel, 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 in subjects with type 1 diabetes. 2011.
51. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Medicine*. 1993;10(3):238-45.
52. 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.
53. 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.
54. Snell-Bergeon JK, Wadwa RP. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2012;14 Suppl 1:S51-8.
55. 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.
56. 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.
57. Sovik O, Thordarson H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22 Suppl 2:B40-2.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht Version 1.1. Stand: 26.02.2009/2009 16.01.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
59. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(5):1845-59.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V 2012 15.10.2013. Available from: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.
61. 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.

62. Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Primary Care Diabetes*. 2009;3(3):131-9.
63. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008;25(4):501-4.
64. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(3):709-28.
65. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia*. 2009;52(1):31-4.
66. Fritsche A, Stefan N, Haring H, Gerich J, Stumvoll M. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2001;134(9 Pt 1):729-36.
67. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2003;19(3):232-40.
68. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia*. 2009;52(1):35-7.
69. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft zur ICD-Kodierung bei Hypoglykämie, Diabetesentgleisungen, multikausalen Bedingungen von Diabetesmanifestationen/-komplikationen. 2012 22.1.2014. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ICD-Kodierung_010312_Positionspapiere_DD_G_DRG.pdf.
70. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008;25(3):245-54.
71. Zammit NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2948-61.
72. Veia 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.
73. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Real-world patient-reported rates of non-severe hypoglycaemic events in Germany. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2014;122:1-6.
74. Heller SR. Hypoglycaemia: Its pathophysiology in insulin treated diabetes and hypoglycaemia unawareness. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2011;11(Suppl. 1):6-9.
75. Zammit 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.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Stand: 20.08.2007/2007 15.02.2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf.
77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2/2008 18.07.2012. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.

78. 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.
79. Nerenz DR, Repasky DP, Whitehouse FW, Kahkonen DM. Ongoing assessment of health status in patients with diabetes mellitus. *Medical Care*. 1992;30(5 Suppl):MS112-24.
80. Rubin. Interference and missing data. *Biometrika*. 1976;63(3):581-92.
81. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(2):170-7.
82. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.
83. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *British Medical Journal*. 2009;338:b1147.
84. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62(8):857-64.
85. Clinicaltrials.gov. NCT00982228 - Titel: NN1250-3583: 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 (BEGIN™: BB T1 LONG) / NN1250-3644: 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). 2013.
86. EU-CTR. 2008-005774-13 - Titel: 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. 0000.
87. ICTRP. EUCTR2008-005774-13-GB - Titel: 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. 2012.
88. Heller S. Supplement Material zur Publikation: Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial 2012.
89. Clinicaltrials.gov. NCT01079234 - Titel: A 26-week Trial Investigating the Dosing Flexibility, Efficacy and Safety of NN1250 in Subjects With Type 1 Diabetes With a 26-week Extension (Begin™: Flex T1). 2013.
90. EU-CTR. 2009-012923-27 - Titel: 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. 0000.
91. ICTRP. EUCTR2009-012923-27-NO - Titel: 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. 2012.
92. Mathieu C. Supplemental Material zur Publikation: Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension 2013.

93. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3770, A 26-week trial investigating the dosing flexibility, efficacy and safety of NN1250 in subjects with type 1 diabetes with a 26-week extension. 2011.
94. Hanefeld M, Koehler C, Hoffmann C, Wilhelm K, Kamke W, Gerstein H. Effect of targeting normal fasting glucose levels with basal insulin glargine on glycaemic variability and risk of hypoglycaemia: a randomized, controlled study in patients with early Type 2 diabetes. *Diabetes Medicine*. 2010;27(2):175-80.
95. Graf C, Walter U, Marschall U. Nutzenbewertung der DMP Diabetes mellitus. *Gesundheits- und Sozialpolitik*. 2008(1-2):73-84.
96. AOK-Bundesverband GbR. Evaluationsberichte für das DMP Diabetes mellitus Typ 1, Bundesweite Gender-Auswertungen 2013 27.03.2014. Available from: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dm1_sept13/dm1_dmp_bericht_gender_b14.pdf.
97. Zahn JD. Analysis: desirable attributes of insulin injection pens that drive patient preference and compliance. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2011;5(5):1210-1.
98. IMS Health DPM. Development of the German Insulin Market - Monthly Report Feb 2014. 2014.
99. Pfützner A. FlexPen for the delivery of insulin: accuracy, injection force and patient preference. *Expert Review of Medical Devices*. 2009;6(2):115-23.
100. Pfützner A, Reimer T, Hohberg C, Frokjaer LP, Jorgensen C. Prefilled insulin device with reduced injection force: patient perception and accuracy. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24(9):2545-9.
101. Reimer T, Hohberg C, Pfützner AH, Jorgensen C, Jensen KH, Pfützner A. Intuitiveness, instruction time, and patient acceptance of a prefilled insulin delivery device and a reusable insulin delivery device in a randomized, open-label, crossover handling study in patients with type 2 diabetes. *Clinical therapeutics*. 2008;30(12):2252-62.
102. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(3):193-205.
103. Wu YL, Ding YP, Gao J, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *International journal of biological sciences*. 2013;9(7):666-79.
104. Rodbard HW, Lane W, Handelsman Y, Hobbs TM, Korsholm L, Gough SCL, editors. A reduced risk of nocturnal hypoglycaemia in patients with T1D requiring high dose basal insulin: insulin degludec vs. insulin glargine. *World Diabetes Congress; 2013 2.-6.12.2013; Melbourne*.
105. 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.
106. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, zuletzt geändert: September 2013. 2013 15.03.2014. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf.

107. 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.
108. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997;350(9087):1288-93.
109. Clayton D, Woo V, Yale J-F. Clinical Practice Guidelines Hypoglycemia. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37:S69-S71.
110. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabet Stoffw*. 2013;8(S2):S104-S7.
111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-049. 2013.
112. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetic Medicine*. 2005;22(6):749-55.
113. Khunti K, Enters-Weijnen C, Geelhoed-Duijvestijn P, Forsén T, Pedersen-Bjergaard U, Moberg E, et al. P-1775 Hypoglycaemia among insulin-treated patients with diabetes: an international retrospective and prospective study of 3832 patients. International Diabetes Federation - World Diabetes Congress; Melbourne2013.
114. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2003;111(7):405-14.
115. Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, Scougal IJ, Frier BM. Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabetic Medicine*. 1993;10(3):231-7.
116. Davis SN, Mann S, Briscoe VJ, Ertl AC, Tate DB. Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(3):701-9.
117. Tsalikian E, Tamborlane W, Xing D, Becker DM, Mauras N, Fiallo-Scharer R, et al. Blunted counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(11):1954-9.
118. 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.
119. Lee SP, Yeoh L, Harris ND, Davies CM, Robinson RT, Leathard A, et al. Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1535-42.
120. Murphy NP, Ford-Adams ME, Ong KK, Harris ND, Keane SM, Davies C, et al. Prolonged cardiac repolarisation during spontaneous nocturnal hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(11):1940-7.
121. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 2003;52(6):1469-74.
122. 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.

123. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(4):712-7.
124. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 20142014 14.11.2013. Available from:
http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2014_kl.pdf.
125. Ebert O. Kaum Verbote – aber arbeitsmedizinische Vorschriften. *Diabetes-Journal*. 2009;58(5):38-43.
126. 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.

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 ²³] – 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

²³ 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® EMBASE® Alert	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	26.02.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Einschränkung: Menschen Duplikate: nicht einschließen Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach (126)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ti(Tresiba) OR ab(Tresiba)	5
2	ti(„insulin degludec“) OR ab(„insulin degludec“)	182
3	ti(IDeg) OR ab(IDeg)	214
4	ti(degludec) OR ab(degludec)	201
5	ti(NN1250) OR ab(NN1250)	0
6	ti(„insulin 454“) OR ab(„insulin 454“)	0
7	ti(SIBA) OR ab(SIBA)	23
8	ti(„soluble insulin basal analogue“) OR ab(„soluble insulin basal analogue“)	0
9	OR/1-8	306
10	ti(„type 1 diabetes*“) OR ab(„type 1 diabetes*“)	28.382
11	ti(„type 1 dm“) OR ab(„type 1 dm“)	924
12	ti(„diabetes 1“) OR ab(„diabetes 1“)	885
13	ti(„dmt1“) OR ab(„dmt1“)	377
14	OR/10-13	30.040
15	ti(random*) OR ab(random*)	723.846
16	9 AND 14 AND 15	41

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	26.02.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Einschränkung: Menschen Einschränkung: RCT Duplikate: nicht einschließen	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	“type 1 diabetes*”	1.070
2	„dm type 1“	1
3	“diabetes* 1”	25
4	OR/1-3	1.092
5	ti(“insulin degludec”) OR ab(“insulin degludec”)	14
6	ti(degludec) OR ab(degludec)	15
7	ti(IDeg) OR ab(IDeg)	7
8	ti(tresiba) OR ab(tresiba)	0
9	ti(“insulin 454”) OR ab(“insulin 454”)	0
10	ti(454) OR ab(454)	284
11	ti(NN1250) OR ab(NN1250)	0
12	ti(“NN 1250”) OR ab(“NN 1250”)	0
13	ti(NN-1250) OR ab(NN-1250)	0
14	ti(SIBA) OR ab(SIBA)	0
15	ti(“soluble insulin basal analogue”) OR ab(“soluble insulin basal analogue”)	0
16	OR/5-15	299
17	4 AND 16	10

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	26.02.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in Titel, Abstract oder nach Keywords	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	“type 1 diabetes*”	1.483
2	„dm type 1“	3
3	“diabetes* 1”	29
4	OR/1-3	1.515
5	tresiba	0
6	„insulin degludec“	22
7	degludec	22
8	IDeg	10
9	"insulin 454"	0
10	454	382
11	NN1250	0
12	NN-1250	0
13	„NN 1250“	0
14	SIBA	0
15	„soluble insulin basal analogue“	0
16	OR/5-15	404
17	4 AND 16	11

Die bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Embase[®], Embase[®] Alert, MEDLINE[®] und The Cochrane Library ergab 62 Treffer. Nach Ausschluss von 18 Dubletten erfolgte ein Titel-/Abstractscreening für 44 Treffer. Davon konnten zwei Studien ausgeschlossen werden, weil die Studienpopulation nicht der Zielpopulation Typ 1 Diabetes mellitus entsprach. Bei zwei Publikationen wurde nicht das Studienmedikament Insulin degludec betrachtet, und bei weiteren sieben Treffern wurde nicht die definierte Vergleichstherapie Insulin glargin eingesetzt. Eine Publikation wies eine von den Einschlusskriterien abweichende Fragestellung auf, weshalb diese ebenfalls nicht berücksichtigt wurde. Fünf Treffer wurden aufgrund des Studientyps ausgeschlossen, bei vier Treffern betrug die Studiendauer weniger als 24 Wochen. Des Weiteren wurden 17 Treffer ausgeschlossen, weil lediglich ein Conference Abstract oder ein Poster verfügbar waren. Eine Publikation wurde als Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen identifiziert.

Somit wurden 5 Publikationen im Volltext gesichtet. Eine Publikation wurde ausgeschlossen, weil die Studiendauer nur 12 Tage betrug. Die übrigen vier Publikationen, darunter eine Meta-Analyse, werden als relevant eingestuft.

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 nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.02.2014
Suchstrategie	("type 1 diabetes mellitus" OR "diabetes type 1" OR "diabetes mellitus, type 1") [CONDITIONS] AND (Tresiba OR "Insulin degludec" OR degludec OR IDeg OR "NN 1250" OR NN1250 OR "NN-1250" OR "Insulin 454" OR 454 OR "SIBA" OR "Soluble Insulin Basal Analogue") [INTERVENTIONS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] AND ("Adult" OR "Senior") [AGE GROUP]
Treffer	9

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	26.02.2014
Suchstrategie	("Type 1 diabetes" OR T1DM) AND (Tresiba OR "insulin degludec" OR degludec OR IDeg OR "NN-1250" OR NN1250 OR "NN 1250" OR "insulin 454" OR 454 OR SIBA OR "soluble insulin basal analogue")
Treffer	14

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html
Datum der Suche	26.02.2014
Suchstrategie	<p>1) Search Active substance: Tresiba Filter: no</p> <p>2) Search Active substance: Insulin degludec Filter: no</p> <p>3) Search Active substance: degludec Filter: no</p> <p>4) Search Active substance: NN1250 Filter: no</p> <p>5) Search Active substance: Insulin454 Filter: no</p> <p>6) Search Active substance: SIBA Filter: no</p> <p>7) Search Active substance: soluble insulin basal analogue Filter: no</p>
Treffer	<p>1) 0 2) 7 3) 0 4) 0 5) 2 6) 0 7) 0 Dubletten: 1 Gesamt: 8</p>

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.02.2014
Suchstrategie	<p>1) Advanced Search Condition: Type 1 diabetes OR diabetes mellitus type 1 Intervention: Insulin degludec Recruitment status: ALL</p> <p>2) Condition: Type 1 diabetes OR diabetes mellitus type 1 Intervention: Tresiba Recruitment status: ALL</p> <p>3) Advanced Search Condition: Type 1 diabetes OR diabetes mellitus type 1 Intervention: NN1250 Recruitment status: ALL</p> <p>4) Advanced Search Condition: Type 1 diabetes OR diabetes mellitus type 1 Intervention: NN 1250 Recruitment status: ALL</p> <p>5) Advanced Search Condition: Type 1 diabetes OR diabetes mellitus type 1 Intervention: NN-1250 Recruitment status: ALL</p> <p>6) Advanced Search Condition: Type 1 diabetes OR diabetes mellitus type 1 Intervention: Insulin 454 Recruitment status: ALL</p> <p>7) Advanced Search Condition: Type 1 diabetes OR diabetes mellitus type 1 Intervention: IDeg Recruitment status: ALL</p> <p>8) Advanced Search Condition: diabetes mellitus type 1 OR diabetes type 1 Intervention: SIBA* Recruitment status: ALL</p> <p>9) Advanced Search Condition: Type 1 diabetes OR diabetes mellitus type 1</p>

	Intervention: soluble insulin basal analogue Recruitment status: ALL
Treffer	1) 9 für 7 Studien 2) 2 für 2 Studien 3) 19 für 6 Studien 4) 0 5) 0 6) 11 für 5 Studien 7) 0 8) 30 für 8 Studien 9) 0 Dubletten: 8 Gesamt: 20
Die Suchbegriffe wurden in der Datenbank jeweils einzeln gesucht und dokumentiert, da eine Verknüpfung mit OR aufgrund technischer Probleme nicht möglich war. Nach Durchsicht der Treffer (28) ergaben sich 8 Dubletten, sodass insgesamt 20 Studien über die Suche identifiziert werden konnten.	

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 nach weiteren 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

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium Studiendauer \geq 24 Wochen nicht erfüllt.

1. Heise, T.; Hermanski, L.; Nosek, L.; Rasmussen, S.; Haahr, H. 2012. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14:859-864.

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 nach weiteren 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

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund: Einschlusskriterium <i>Erwachsene Patienten mit Diabetes Typ 1</i> nicht erfüllt.			
(1)	NN1250-1988	2011-002949-35	Novo Nordisk. EU Clinical Trials Register: 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. 2011. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002949-35/3rd
(2)	NN1250-3561	2011-003148-39	Novo Nordisk. EU Clinical Trial Register: 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 years with type 1 Diabetes Mellitus on a basal-bolus regimen with insulin aspart as bolus insulin followed by a 26-week extension investigating long term safety. 2011. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003148-39/DE
(3)		2011-003148-39	Novo Nordisk. PharmNet.Bund: 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 years with type 1 Diabetes Mellitus on a basal-bolus regimen with insulin aspart as bolus insulin - BEGIN™: Young 1. 2011. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Search#_DEFANCHOR
(4)	NN1250-3579	EUCTR2008-005776-27-CZ	Novo Nordisk. ICTRP: 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. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005776-27-DE
(5)	NN1250-3582	EUCTR2008-005777-35-DE	Novo Nordisk. ICTRP: EUCTR2008-005777-35-DE A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin ± treatment with metformin, ± pioglitazone in subjects with type 2 diabetes currently treated with insulin qualifying for intensified treatment. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005777-35-DE

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(6)	NN1250-3668	EUCTR2008-005771-10-GB	Novo Nordisk. ICTRP: 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. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005771-10-GB
(7)	NN1250-3672	EUCTR2009-010662-28-IE	Novo Nordisk. ICTRP: EUCTR2009-010662-28-IE A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010662-28-IE
(8)	NN1250-3846	2010-022337-29	Novo Nordisk. PharmNet.Bund: 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. 2010. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Search#_DEFANCHOR
(9)	NN1250-3948	2011-001493-25	Novo Nordisk. PharmNet.Bund: 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 type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. 2011. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Search#_DEFANCHOR
(10)	NN5401-3816	2012-003566-41	Novo Nordisk. EU Clinical Trials Register: 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 insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003566-41/ES
(11)	NN5401-3940	2011-001712-61	Novo Nordisk. PharmNet.Bund: 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 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). - BOOST™. 2011. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Search#_DEFANCHOR

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(12)	NN5401-3941	EUCTR2012-000373-23-DE	Novo Nordisk. PharmNet.Bund: EUCTR2012-000373-23-DE 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 - BOOST®: SIMPLE vs. STEPWISE. 2012. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Search#_DEFANCHOR
(13)	NN9068-3697	2010-021560-15	Novo Nordisk. PharmNet.Bund: 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 or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension. 2011. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Search#_DEFANCHOR
(14)	NN9068-3951	2012-000140-97	Novo Nordisk. PharmNet.Bund: 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 - DUAL™ IV - SU Add-On. 2012. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Search#_DEFANCHOR
Ausschlussgrund: Einschlusskriterium <i>Insulin glargin in Kombination mit einem kurz/schnell wirkenden Insulin</i> nicht erfüllt.			
(15)	JPRN-UMIN000010474	JPRN-UMIN000010474	Juntendo University Graduate School of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000010474 Effect of Insulin Degludec versus twice-daily administration of basal insulin in type 1 diabetes assessed by continuous glucose monitoring system. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010474
(16)	JPRN-UMIN000010893	JPRN-UMIN000010893	Hyogo College of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000010893 Investigation of the usefulness of insulin degludec in patients with type 1 diabetes. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010893
(17)	JPRN-UMIN000010634	JPRN-UMIN000010634	Kitano Hospital ICTRP: JPRN-UMIN000010634 Study for the efficacy and appropriate dosing of insulin degludec, an ultra long-acting insulin, in patients with type 1 diabetes. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010634
(18)	JPRN-UMIN000012198	JPRN-UMIN000012198	Aichi Medical University. ICTRP: JPRN-UMIN000012198 The effects of insulin Degludec on glucose fluctuation in patients with type 1 diabetes. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012198

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			<u>UMIN000012198</u>
(19)	EX21102013	2013-004631-77	Medizinische Universität Graz. EU Clinical Trials Register: Exercise and Blood Glucose Levels in Patients with Type I Diabetes - a Pilot Study. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004631-77/AT
(20)		EUCTR2013-004631-77-AT	Medizinische Universität Graz. ICTRP: Exercise and Blood Glucose Levels in Patients with Type I Diabetes - a Pilot Study. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004631-77-AT
(21)	NN1250-3585	NCT01074268	Novo Nordisk. ClinicalTrials.gov: NCT01074268 NN1250-3585: 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 / NN1250-3725: 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). 2010. (Hauptstudie und Verlängerung der Studie) Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074268?term=NCT01074268&rank=1
(22)		2009-011672-29	Novo Nordisk. EU Clinical Trial Register: 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. 2009. (Hauptstudie) Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011672-29/FI
(23)		EUCTR2009-011672-29-FI	Novo Nordisk. ICTRP: EUCR2009-011672-29-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. 2009. (Hauptstudie) Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011672-29-FI
(24)	NN5401-1982	2009-016779-31	Novo Nordisk. EU Clinical Trial Register: 2009-016779-31 A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. 2010. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016779-31/DE
(25)		EUCTR2009-016779-31-DE	Novo Nordisk. ICTRP: EUCR2009-016779-31-DE A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. 2010. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016779-31-DE

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(26)		2009-016779-31	Novo Nordisk. PharmNet.Bund: 2009-016779-31 A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. 2010. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Search#_DEFANCHOR
(27)		NCT00978627	Novo Nordisk. ClinicalTrials.gov: NCT00978627 NN5401-3594: A 26-week, Open-labelled, Two-arm, Parallel, Randomised Trial Comparing Efficacy and Safety of NN5401 Once Daily Plus Insulin Aspart vs. Basal-bolus Treatment With Insulin Detemir Plus Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes / NN5401-3645: 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 (BOOST™: T1). 2009. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00978627&Search=Search
(28)	NN5401-3594	2008-005769-71	Novo Nordisk. EU Clinical Trial Register: 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 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. 2009. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005769-71/GB
(29)		EUCTR2008-005769-71-GB	Novo Nordisk. ICTRP: 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. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005769-71-GB
(30)	NN5401-3645	2009-013412-13	Novo Nordisk. EU Clinical Trial Register: 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. 2010. (Verlängerung der Studie NN5401-3594) Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013412-13/GB
(31)		EUCTR2009-013412-13-GB	Novo Nordisk. ICTRP: EUCTR2009-013412-13-GB An extension trial comparing safety and efficacy of NN5401 plus meal-time insulin aspart for the remaining meals with

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			insulin detemir plus meal-time insulin aspart in type 1 diabetes. 2009. (Verlängerung der Studie NN5401-3594) Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013412-13-GB
Ausschlussgrund: Einschlusskriterium <i>Patientenrelevante Endpunkte nicht erfüllt.</i>			
(32)	NN1250-1995	2008-008306-43	Novo Nordisk. EU Clinical Trial Register: 2008-008306-43 A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. 2009. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-008306-43/DE
(33)		EUCTR2008-008306-43-DE	Novo Nordisk. ICTRP: EUCTR2008-008306-43-DE A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-008306-43-DE
Ausschlussgrund: Einschlusskriterium <i>Studientyp Randomisierte kontrollierte Studie nicht erfüllt.</i>			
(34)	NN1250-3644	2009-015755-24	Novo Nordisk. EU Clinical Trial Register: 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. 2010. (Verlängerung der Studie NN1250-3583) Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015755-24/FR
(35)		EUCTR2009-015755-24-FR	Novo Nordisk. ICTRP: 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. 2009. (Verlängerung der Studie NN1250-3583) Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015755-24-FR
(36)	NN1250-3725	NCT01190956	Novo Nordisk. ClinicalTrials.gov: NCT01190956 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). 2010. (Verlängerung der Studie NN1250-3585) Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01190956?term=NC T01190956&rank=1
(37)		2009-015721-36/FI	Novo Nordisk. EU Clinical Trial Register: 2009-015721-36/FI 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. 2010. (Verlängerung der Studie NN1250-3585) Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015721-36/FI
(38)		EUCTR2009-	Novo Nordisk. ICTRP: EUCTR2009-015721-36-FI An

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
		015721-36-FI	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. 2010. (Verlängerung der Studie NN1250-3585) Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015721-36-FI
Ausschlussgrund: Einschlusskriterium Studiendauer \geq 24 Wochen nicht erfüllt.			
(39)	NN1250-1835	NCT00612040	Novo Nordisk. ClinicalTrials.gov: NCT00612040 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. 2008. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00612040?term=NCT00612040&rank=1 http://apps.who.int/trialssearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01959529
(40)		2007-002474-60	Novo Nordisk. EU Clinical Trials Register: 2007-002474-60 A Trial Comparing the Efficacy of Insulin Degludec With Insulin Glargine on Glycaemic Control Using Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 1 Diabetes. 2007. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002474-60/DE
(41)		EUCTR2007-002474-60-DE	Novo Nordisk. ICTRP: 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. 2007. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-002474-60-DE
(42)	NN1250-3569	NCT00841087	Novo Nordisk. ClinicalTrials.gov: NCT00841087 A 6-week, Randomised, Multi-centre, Open-labelled, Parallel Group, Exploratory Trial to Investigate the Safety of SIBA Once Daily + NovoRapid® Compared to Insulin Detemir Once Daily + NovoRapid®, All in a Basal-bolus Regimen in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus. 2009. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00841087?term=NC T00841087&rank=1
(43)	NN1250-3874	NCT01569841	Novo Nordisk. ClinicalTrials.gov: 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. 2012. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01569841?term=NC T01569841&rank=1
(44)	NN1250-3995	NCT02034513	Novo Nordisk. ClinicalTrials.gov: NCT02034513 A

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			Randomised, Double Blind, Cross-over Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, Both With Insulin Aspart as Mealtime Insulin in Subjects With Type 1 Diabetes (BEGIN™: Switch 1). 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02034513?term=NCT02034513&rank=1
Ausschlussgrund: 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			
(45)	JPRN-UMIN000012358	JPRN-UMIN000012358	Toho University School of Medicin. ICTRP: 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012358

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 nach weiteren 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 4-52 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 4-52 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3583

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine 52-wöchige, randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, treat-to-target Studie, in welcher die Sicherheit und die Wirksamkeit von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin aspart bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 untersucht wurde.
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie wurde im parallelen Design durchgeführt. Das Zuteilungsverhältnis war 3:1 (IDeg:IGlar).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab vier substantielle Protokolländerungen. Die ersten beiden Änderungen wurden vor Beginn der Studie implementiert. Protokolländerung Nr. 3 bezog sich auf ein russisches Zentrum und betraf die Neubenennung des Studienleiters. Protokolländerung Nr. 4 betraf die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikation. Diese Protokolländerungen waren irrelevant in Bezug auf die Methodik.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien der Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI von $\leq 35,0 \text{ kg/m}^2$ • Vorliegende Einverständnisverklärung vor dem Beginn jeglicher Aktivitäten im Rahmen der Studie • Männlich oder weiblich im Alter von ≥ 18 Jahren • $\text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$ • Klinische Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 vor mehr als zwölf Monaten • Aktuelle Therapie mit einem lang wirkenden Insulin, die seit mehr als zwölf Monate vor der ersten Visite bestand • Fähigkeit und Willen, dem Studienprotokoll zu folgen inklusive der SMPG-Messungen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von einem Medikament (außer Insulin) zur Senkung des Glucosespiegels innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Visite • Veränderung einer begleitenden Therapie, die nach Einschätzung des Behandlers Einfluss auf den Glucosemetabolismus nehmen könnte (z. B. systemische Kortikosteroide, Betablocker) • Rekurrente schwere Hypoglykämie (mehr als ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>schweres hypoglykämisches Ereignis innerhalb der letzten zwölf Monate) oder einer unbekanntem Hypoglykämie oder Hospitalisierung aufgrund von diabetischer Ketoazidose innerhalb der letzten sechs Monate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Erkrankung innerhalb der letzten sechs Monate vor der ersten Visite (Als kardiovaskuläre Erkrankung galten ein Schlaganfall, eine Herzinsuffizienz dritten oder vierten Grades (klassifiziert nach NYHA), eine instabile Angina pectoris oder ein koronar-arterieller Bypass oder eine Angioplastie) • Leberfunktionsstörung, definiert als ALAT $\geq 2,5$ Mal des oberen Wertes des Normalbereiches (das Ergebnis eines Folgetests innerhalb einer Woche zur Bestätigung war ausschlaggebend) • Schwerer oder nicht kontrollierbarer Bluthochdruck von ≥ 180 mmHg (systolischer Wert) oder ≥ 100 mmHg (diastolischer Wert). • Nierenfunktionsstörung mit einem Serum-Kreatinin von ≥ 180 $\mu\text{mol/l}$ oder $\geq 2,0$ mg/dl (das Ergebnis eines Folgetests innerhalb einer Woche zur Bestätigung war ausschlaggebend) • Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die eine Therapie nach Einschätzung des Behandlers erfordert • Schwangerschaft, Stillen oder die Planung einer Schwangerschaft oder nicht angemessene Maßnahmen zur Verhütung einer Schwangerschaft • Vorherige Teilnahme in dieser Studie, wobei der Begriff Teilnahme definiert wurde als Randomisierung • Krebserkrankung und vergangene Krebserkrankung (Ausnahme: Basaliom oder Plattenepithelkarzinom) • Geistige Unzurechnungsfähigkeit, psychiatrische Erkrankung oder Störung und andere klinisch signifikante Erkrankungen, welche nach Einschätzung des Behandlers die Studienergebnisse beeinflussen können (ausgenommen sind Erkrankungen, die in Kontext mit der Diabeteserkrankung stehen). • Einnahme eines Studienmedikamentes innerhalb eines Monats vor der ersten Visite • Bekannter oder vermuteter Missbrauch von Alkohol, Schlafmitteln oder illegalen Drogen • Bekannte oder mögliche Allergie auf ein Studienmedikament oder gegen einen Inhaltsstoff • Blutspende oder Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb eines Monats vor der ersten Visite
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 79 Zentren in 6 Ländern durchgeführt: Frankreich (6 Zentren), Deutschland (5 Zentren), Russland (7 Zentren), Südafrika (3 Zentren), UK (6 Zentren), USA (52 Zentren). An die 52-wöchige Behandlungsphase schloss sich eine optionale Verlängerungsphase an.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>IDeg und IGlär wurden jeweils in Kombination mit Insulin aspart verabreicht. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase mit der Studienmedikation wurde NPH-Insulin als lang wirkendes Insulin in Kombination mit IAsp über eine Woche hinweg als <i>Washout</i> verabreicht. (<i>Follow-up</i>).</p> <p>IDeg OD wurde subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm (Region des Deltamuskels) oder in die Bauchdecke injiziert und nach Vorgabe dosiert. Die Verabreichung erfolgte 1x täglich zum Abendmahl.</p> <p>IGlär OD: Die Verabreichung erfolgte 1x täglich zur gleichen Zeit gemäss Zulassung. IGlär wurde nach den ausgewiesenen Empfehlungen angewandt. Die Injektion erfolgte in die Bauchdecke, den Oberarm (Region des Deltamuskels), den Oberschenkel.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden die Patienten von der Behandlung ihres vorhergehenden Basalinsulins auf IDeg oder IGlär umgestellt. Handelte es sich bei der vorhergehenden Behandlung um eine 1x tägliche Insulingabe, wurde für die erste Dosis von IDeg oder IGlär dieselbe Anzahl Einheiten verschrieben. Erfolgte die Verabreichung des vorhergehenden Basalinsulins öfter als 1x täglich, wurde die Gesamttagesdosis berechnet und für die erste Dosis von IDeg dieselbe Anzahl Einheiten als 1x tägliche Dosis verschrieben. Für die erste Dosis von IGlär wurde eine Dosisreduktion um 20-30% empfohlen und diese ebenfalls als 1x tägliche Dosis verschrieben</p> <p>IDeg OD und IGlär OD wurden jeweils in Kombination mit IAsp verabreicht.</p> <p>IAsp wurde als kurz wirkendes Insulin subkutan entweder in die Bauchregion, den Oberschenkel, den Oberarm oder in die Poregion injiziert. IAsp wurde vor jeder Hauptmahlzeit /Frühstück, Mittagmahl und Abendmahl) verabreicht und nach dem individuellen Bedarf, basierend auf den Blutzucker-Werten vor der Mahlzeit dosiert.</p> <p>Der Behandler musste sicherstellen, dass der Patient die Injektionen selbst durchführen kann. Dem Patienten wurde empfohlen, die Injektionsstellen zu wechseln, um dem Risiko einer Lipohypertrophie vorzubeugen.</p> <p>Nach acht Wochen wurde die Dosierung des Basalinsulins angepasst.</p> <p>NPH-Insulin wurde während des Follow-ups 2x täglich verabreicht. Um die Dosierung des NPH-Insulins anzupassen, wurde die Insulindosis am Ende der Studie um 20% reduziert und die Menge durch zwei geteilt und morgens und abends als NPH-Insulin verabreicht.</p> <p>Verabreichungsform der Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IDeg 100U/ml, 3ml FlexPen • IAsp (NovoRapid[®]/NovoLog[®]) 100U/ml, 3ml FlexPen • IGlär (Lantus[®]) 100U/ml, 3ml SoloStar

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> NPH insulin (Insulatard[®]/Prothaphane[®]/Novolin NTM) 100IU/ml, 3ml FlexPen
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Primäres Ziel war die Bestätigung der Wirksamkeit von IDeg±IAsp für die glykämische Kontrolle bezüglich der Änderung des HbA_{1c} nach 52-wöchiger Behandlung, indem die Behandlung mit IDeg±IAsp und IGlar±IAsp mit einem Nichtunterlegenheitslimit von 0,4% und bei Bestätigung der Nichtunterlegenheit mit einem Überlegenheitslimit von 0% verglichen wurde.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Sekundäres Ziel war die Bestätigung der Überlegenheit von IDeg±IAsp gegenüber IGlar±IAsp nach der 52-wöchigen Behandlung in Bezug auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nächtliche Hypoglykämien Hypoglykämien Nüchternplasmaglucoese (NPG=) Variabilität der PlasmaGlucose-Messung <p>Der Vergleich bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit bezog sich auf folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Häufigkeit der Responder für HbA_{1c} Hypoglykämien 9-Punkte SMPG Profil 4-Punkte SMPG Profil zur Anpassung der Dosierung Glucoseprofil (als kontinuierliche Blutzuckermessung (CGM) in einer Subgruppe Insulin-Dosis Körpergewicht Unerwünschte Ereignisse Klinische und Laborbewertungen Insulin-Antikörper Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO) <p>Erhebungszeitpunkte der Endpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		<p>Table 9-7 Trial Flow Chart</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Total NN1259-380</th> <th rowspan="2">Type 1</th> <th rowspan="2">Screen</th> <th rowspan="2">Rand</th> <th colspan="16">0-26 weeks</th> <th colspan="4">27-52 weeks</th> <th rowspan="2">FU</th> </tr> <tr> <th colspan="16">Visit window a3</th> <th colspan="4">Visit window a4</th> </tr> <tr> <th>Visit Number (V)</th> <th>V1</th> <th>V2</th> <th>V3</th> <th>V4</th> <th>V6</th> <th>V8</th> <th>V10</th> <th>V12</th> <th>V14</th> <th>V18</th> <th>V22</th> <th>V26</th> <th>V28</th> <th>V30</th> <th>V32</th> <th>V36</th> <th>V40</th> <th>V44</th> <th>V48</th> <th>V52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Phase Contact number (P)¹ (For details see separate flowchart below)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Time of visit (weeks)</td> <td>a²</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>8</td> <td>10</td> <td>12</td> <td>16</td> <td>20</td> <td>24</td> <td>26</td> <td>32</td> <td>36</td> <td>40</td> <td>44</td> <td>48</td> <td>52</td> <td>52³</td> </tr> <tr> <td>Visit window (days)</td> <td></td> <td>a3</td> <td>a4</td> <td>a4</td> <td>a4</td> <td>a4</td> <td>a4</td> <td>a4</td> <td>a4</td> <td>a5</td> </tr> <tr> <td colspan="22">SUBJECT RELATED INFORMATION</td> </tr> <tr> <td>Informed consent</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Inclusion/Exclusion criteria</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Randomisation</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Withdrawal criteria</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diagnosis of diabetes</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diagnosis of diabetes</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Concomitant disease/medical history</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Concomitant medication</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Height</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Body weight</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="22">EFFICACY</td> </tr> <tr> <td>Fasting plasma glucose⁴</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c}</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4-point profile⁵</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9-point profile⁶</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CGM profile at selected site⁷</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="22">SAFETY</td> </tr> <tr> <td>Adverse events</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Infectious events</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Haematology</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Chemistry</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lipids⁸</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Urea/creatinine</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Phosphorus test⁹</td> <td>x</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Total NN1259-380</th> <th rowspan="2">Type 1</th> <th rowspan="2">Screen</th> <th rowspan="2">Rand</th> <th colspan="16">0-26 weeks</th> <th colspan="4">27-52 weeks</th> <th rowspan="2">FU</th> </tr> <tr> <th colspan="16">Visit window a3</th> <th colspan="4">Visit window a4</th> </tr> <tr> <th>Visit Number (V)</th> <th>V1</th> <th>V2</th> <th>V3</th> <th>V4</th> <th>V6</th> <th>V8</th> <th>V10</th> <th>V12</th> <th>V14</th> <th>V18</th> <th>V22</th> <th>V26</th> <th>V28</th> <th>V30</th> <th>V32</th> <th>V36</th> <th>V40</th> <th>V44</th> <th>V48</th> <th>V52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Phase Contact number (P)¹ (For details see separate flowchart below)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Time of visit (weeks)</td> <td>a²</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>8</td> <td>10</td> <td>12</td> <td>16</td> <td>20</td> <td>24</td> <td>26</td> <td>32</td> <td>36</td> <td>40</td> <td>44</td> <td>48</td> <td>52</td> <td>52³</td> </tr> <tr> <td>Visit window (days)</td> <td></td> <td>a3</td> <td>a4</td> <td>a4</td> <td>a4</td> <td>a4</td> <td>a4</td> <td>a4</td> <td>a4</td> <td>a5</td> </tr> <tr> <td>Other administration info</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ECG - 12 lead</td> <td>x¹⁰</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Eye examination (fundus/phot)</td> <td>x¹¹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hypoglycaemia questionnaire</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Physical examination</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Visual acuity</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="22">OTHER MEASUREMENTS</td> </tr> <tr> <td>PRO questionnaire¹²</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>End of trial</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="22">TRIAL MATERIAL</td> </tr> <tr> <td>IV/WS set</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Drug accountability (IV/WS)</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dispensing list</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dispense package insert</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Print data on trial results</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date of trial results, on 3 days before visit</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date of trial results</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Last data, dose and time on trial protocol</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SP1 done¹³</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="22">REMARKS</td> </tr> <tr> <td>Actual visit timing</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Make appointment for eye examination before EOT</td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Recalling/booking of randomisation¹⁴</td> <td>x</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Total NN1259-380	Type 1	Screen	Rand	0-26 weeks																27-52 weeks				FU	Visit window a3																Visit window a4				Visit Number (V)	V1	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V18	V22	V26	V28	V30	V32	V36	V40	V44	V48	V52	Phase Contact number (P) ¹ (For details see separate flowchart below)																						Time of visit (weeks)	a ²	0	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24	26	32	36	40	44	48	52	52 ³	Visit window (days)		a3	a4	a5	SUBJECT RELATED INFORMATION																						Informed consent	x																					Inclusion/Exclusion criteria	x																					Randomisation	x																					Withdrawal criteria																						Diagnosis of diabetes	x																					Diagnosis of diabetes	x																					Concomitant disease/medical history	x																					Concomitant medication	x																					Height	x																					Body weight	x																					EFFICACY																						Fasting plasma glucose ⁴	x																					HbA _{1c}	x																					4-point profile ⁵	x																					9-point profile ⁶	x																					CGM profile at selected site ⁷	x																					SAFETY																						Adverse events	x																					Infectious events	x																					Haematology	x																					Chemistry	x																					Lipids ⁸	x																					Urea/creatinine	x																					Phosphorus test ⁹	x																					Total NN1259-380	Type 1	Screen	Rand	0-26 weeks																27-52 weeks				FU	Visit window a3																Visit window a4				Visit Number (V)	V1	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V18	V22	V26	V28	V30	V32	V36	V40	V44	V48	V52	Phase Contact number (P) ¹ (For details see separate flowchart below)																						Time of visit (weeks)	a ²	0	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24	26	32	36	40	44	48	52	52 ³	Visit window (days)		a3	a4	a5	Other administration info																						ECG - 12 lead	x ¹⁰																					Eye examination (fundus/phot)	x ¹¹																					Hypoglycaemia questionnaire	x																					Physical examination	x																					Visual acuity	x																					OTHER MEASUREMENTS																						PRO questionnaire ¹²	x																					End of trial																						TRIAL MATERIAL																						IV/WS set	x																					Drug accountability (IV/WS)	x																					Dispensing list	x																					Dispense package insert	x																					Print data on trial results	x																					Date of trial results, on 3 days before visit	x																					Date of trial results	x																					Last data, dose and time on trial protocol	x																					SP1 done ¹³	x																					REMARKS																						Actual visit timing	x																					Make appointment for eye examination before EOT	x																					Recalling/booking of randomisation ¹⁴	x																																																						
Total NN1259-380	Type 1	Screen					Rand	0-26 weeks																27-52 weeks				FU																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
			Visit window a3																Visit window a4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Visit Number (V)	V1	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V18	V22	V26	V28	V30	V32	V36	V40	V44	V48	V52																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Phase Contact number (P) ¹ (For details see separate flowchart below)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Time of visit (weeks)	a ²	0	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24	26	32	36	40	44	48	52	52 ³																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Visit window (days)		a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a4	a4	a4	a4	a4	a4	a4	a5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
SUBJECT RELATED INFORMATION																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Informed consent	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Inclusion/Exclusion criteria	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Randomisation	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Withdrawal criteria																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Diagnosis of diabetes	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Diagnosis of diabetes	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Concomitant disease/medical history	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Concomitant medication	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Height	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Body weight	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
EFFICACY																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Fasting plasma glucose ⁴	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
HbA _{1c}	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
4-point profile ⁵	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
9-point profile ⁶	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
CGM profile at selected site ⁷	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
SAFETY																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Adverse events	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Infectious events	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Haematology	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Chemistry	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Lipids ⁸	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Urea/creatinine	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Phosphorus test ⁹	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Total NN1259-380	Type 1	Screen	Rand	0-26 weeks																27-52 weeks				FU																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
				Visit window a3																Visit window a4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Visit Number (V)	V1	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V18	V22	V26	V28	V30	V32	V36	V40	V44	V48	V52																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Phase Contact number (P) ¹ (For details see separate flowchart below)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Time of visit (weeks)	a ²	0	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24	26	32	36	40	44	48	52	52 ³																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Visit window (days)		a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a3	a4	a4	a4	a4	a4	a4	a4	a5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Other administration info																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
ECG - 12 lead	x ¹⁰																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Eye examination (fundus/phot)	x ¹¹																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Hypoglycaemia questionnaire	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Physical examination	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Visual acuity	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
OTHER MEASUREMENTS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
PRO questionnaire ¹²	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
End of trial																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
TRIAL MATERIAL																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
IV/WS set	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Drug accountability (IV/WS)	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Dispensing list	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Dispense package insert	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Print data on trial results	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Date of trial results, on 3 days before visit	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Date of trial results	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Last data, dose and time on trial protocol	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
SP1 done ¹³	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
REMARKS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Actual visit timing	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Make appointment for eye examination before EOT	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Recalling/booking of randomisation ¹⁴	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
7	Fallzahl																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahlen wurde durch eine einseitige Testgröße von 2,5% und einem mittleren Behandlungsunterschied von 0 (D=0%) berechnet. Basierend auf früheren Studien mit Diabetes mellitus Typ 1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						

CGM = continuous glucose monitoring, ECG = electrocardiogram, EOT = end of trial, FU = follow-up, HbA_{1c} = glycosylated haemoglobin, IV/WS = interactive voice/web response system, NPH = Neutral Protamine Hagedorn, PRO = patient reported outcome

¹ A phone contact could have been converted to a visit if for instance further titration attention was needed.

² Screening took place approximately 1 week prior to randomisation.

³ Follow-up visit took place at least 1 week after the actual date Visit 41 was performed.

⁴ Fasting visits: The subjects attended Visits 2, 14, 18, 28, 35, 41 and 42 fasting, having consumed only water since midnight for measurement of lipids (Visits 2, 28 and 41), weight and fasting plasma glucose (Visits 2, 14, 18, 28, 35 and 41) and insulin antibodies (Visits 2, 14, 28, 35 and 41). No diabetes medication was allowed on the day of the visit before the blood sample was drawn. If the subjects attended the trial site in a non-fasting condition the visit was to be re-scheduled within the next working day.

⁵ 4-point profiles (Self-Monitoring plasma glucose) were preferably to be taken on the 3 consecutive days just before Visits 2-42. Measurements, in both treatments arms, were to be taken before breakfast, lunch, main evening meal and bedtime.

⁶ 9-point profiles (Self-Monitoring plasma glucose) were to be started in the morning 2 days before Visits 2, 18, 28, 35 and 41. Measurements were to be performed before and after (90 minutes after the start of the meal) breakfast, lunch, main evening meal, before bedtime, at 4 am and before breakfast on the following day. Please note that the 9-point profile was overlapping with the 4-point profile (self-monitoring plasma glucose).

⁷ Continuous glucose monitoring (CGM). Was to be performed in some subjects at selected trial sites.

⁸ Pregnancy test: At Visits 1 and 41, a blood pregnancy test was to be performed in women of child bearing potential. During the trial a urine pregnancy test was to be performed if a menstrual period was missed or pregnancy is suspected. If at phone contacts, a subject reported a missed menstrual period, the subject was to attend the trial site for a urine pregnancy test.

⁹ Electrocardiogram and funduscopy/fundusphotography performed within 8 weeks before Visit 2 were acceptable if results were available at the visit.

¹⁰ Funduscopy/fundusphotography performed within a period of 3 weeks before Visit 41 was acceptable if results were available at the visit.

¹¹ A hypoglycaemia event questionnaire was used at all visits, but only if the subject reported to have experienced one or more hypoglycaemic events (symptomatic or asymptomatic) since last visit or phone contact.

¹² Patient reported outcome (PRO) questionnaires, a battery of several PRO questionnaires would evaluate health-related quality of life, treatment satisfaction and preferences. The PRO questionnaires were to be filled in by the subject at the visit preferably before any other trial-related procedures in a confidential manner.

¹³ Neutral Protamine Hagedorn therapy: dose of non-insulin diabetic therapy during Days 1, 3, and 5 after Visit 41 (last visit) and on the day just before Visit 42.

¹⁴ Instruction was to be done in the start of the trial and if required.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<p>Patienten wurde eine Standardabweichung (SD) von 1,1% für den HbA_{1c} verwendet. Die Berechnung der Fallzahlen wurde mittels SAS 9.1.3. durchgeführt.</p> <p>Table 9-10 Specifications Assumed for Sample Size Calculation</p> <table border="1" data-bbox="756 398 1235 465"> <thead> <tr> <th>Statistical test</th> <th>One-sided Significance Level</th> <th>Non-inferiority Margin</th> <th>SD</th> <th>Mean Difference</th> <th>Randomisation Scheme</th> <th>Required Power</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>two-group t test</td> <td>2.5%</td> <td>0.4% (absolute)</td> <td>1.1</td> <td>0.0</td> <td>3:1</td> <td>95%</td> </tr> </tbody> </table> <p>SD = Standard deviation</p> <p>Die minimale Fallzahl, die mit einer Power von mindestens 95% und einer SD von 1,1% berechnet wurde, wird mit 528 angegeben.</p>	Statistical test	One-sided Significance Level	Non-inferiority Margin	SD	Mean Difference	Randomisation Scheme	Required Power	two-group t test	2.5%	0.4% (absolute)	1.1	0.0	3:1	95%
Statistical test	One-sided Significance Level	Non-inferiority Margin	SD	Mean Difference	Randomisation Scheme	Required Power										
two-group t test	2.5%	0.4% (absolute)	1.1	0.0	3:1	95%										
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wille des Patienten, die Studie zu beenden • Randomisierung trotz Missachtung der Ein- oder Ausschlusskriterien • Schwangerschaft und Planung einer Schwangerschaft • Hypoglykämie während der Behandlung, die nach Einschätzung des Behandlers zu einer Gefährdung der Patientensicherheit führen kann • Patient, der durch eine Protokolländerung die Daten der Wirksamkeit und Sicherheit beeinflussen würde (nach Einschätzung des Behandlers) • Beginn oder signifikante Änderung einer systemischen Behandlung, die nach Einschätzung des Behandlers den Glucosemetabolismus beeinflusse • Blutspende oder Teilnahme an einer anderen Studie • Mangelnde Wirksamkeit: keine Verringerung des HbA_{1c}-Wertes nach der zwölften Woche und ein SMPG >13,3mm/l (>240 mg/dl) vor dem Frühstück an drei aufeinander folgenden Tagen, ein durch das Labor innerhalb von zwei Wochen bestätigter NPG >13,3 mmol/l und keine nachvollziehbare Ursache für die Hyperglykämie 														
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge															
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung wurde mit Hilfe von IV/WRS vorgenommen (3:1). Die Randomisierung im Verhältnis von 3:1 (IDeg:IGlar) wurde gewählt, um eine ausreichende Anzahl an Patienten zu generieren, die eine Behandlung mit IDeg im Rahmen der klinischen Untersuchung von Insulin degludec erhielten.</p>														
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde keine Stratifizierung durchgeführt.														
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 3:1 (IDeg:IGlar). Patienten, die in der ersten Visite in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten eine Teilnehmerkarte mit den nötigen Kontaktdaten ihrer Studienteilnahme. Bei der Randomisierung (zweite Visite) wurden die Patienten in eine Behandlungsgruppe randomisiert. Das IV/WRS wurde verwendet.</p>														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das IV/WRS teilte dem Patienten die Studienmedikation bei Randomisierung und bei jeder Visite zu. Es musste darauf geachtet werden, dem Patienten die Einheit mit der richtigen Nummer (DUN= <i>dispensing unit number</i>) auszuhändigen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die vorliegende Studie wurde im offenen Design durchgeführt. Weder die Behandler noch die Patienten waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Da die Studie im offenen Design durchgeführt wurde und eine Verblindung eine inakzeptabel hohe Anzahl an zusätzlichen Injektionen bedeuten würde, kam kein double-dummy Design zum Einsatz.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <p>Full Analysis Set (FAS): Das FAS enthielt alle randomisierten Patienten. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip.</p> <p>Intention to treat (ITT): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Per Protocol (PP): Das PP-Set enthielt alle Patienten ohne gravierende Protokollabweichungen, die zu einer Beeinflussung des primären Zielkriteriums hätten führen können. Die Patienten mussten mindestens zwölf Wochen behandelt worden sein, um eine valide Erhebung des primären Zielkriteriums zu gewährleisten.</p> <p>Safety Analysis Set (SAS): Das SAS enthielt alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Bewertung des primären Zielkriteriums:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Wertes <p>Die Änderung des HbA_{1c}-Wertes wurde nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert gemessen. Sie wurde mittels ANOVA (<i>Analysis of Variance</i>) analysiert. Behandlung, Diabetes-Therapie beim Screening, Geschlecht und Region (EU, Nordamerika und Afrika) wurden als fixe Faktoren, das Alter und der HbA_{1c}-Ausgangswert wurden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>als Kovariaten mit einbezogen.</p> <p>Die Diabetes-Therapie zum Zeitpunkt des Screenings beinhaltete drei mögliche Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2x täglich lang wirkendes Insulin in Kombination mit beliebiger Injektion eines kurz wirkenden Insulins • 1x täglich lang wirkendes Insulin in Kombination mit mindestens dreimaliger Injektion eines kurz wirkenden Insulins • 1x täglich lang wirkendes Insulin in Kombination mit höchstens zweimaliger Injektion eines kurz wirkenden Insulins <p>Hier wurde eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% und ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall angewendet oder wenn der p-Wert eines einseitigen Tests von $H_0: D > 0,4\%$ gegen $H_1: D \leq 0,4\%$ kleiner oder gleich 2,5% ausfiel.</p> <p>Die confirmatorischen sekundären Endpunkte wurden über einen Überlegenheitstest analysiert. Es wurde ein 95%iges Konfidenzintervall verwendet und eine Überlegenheit dann festgestellt, wenn das relative Risiko (oder der Behandlungsunterschied) bei einem Wert von kleiner als 1 (oder kleiner als 0) lag.</p> <p>Die Überlebensendpunkte wurden separat über das Cox-Regressionsmodell (Hazard-Modell) analysiert, welches Geschlecht, Region, die Behandlung und die Diabetestherapie bei Screening als fixe Faktoren und das Alter als Kovariate gewertet wurden.</p> <p>Die Vitalfunktionen, das Körpergewicht, die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, das ECG, die Funduskopie wurden deskriptiv als Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert präsentiert.</p> <p>Die Laborparameter wurden hinsichtlich ihrer Relation zum normalen Messbereich als darüber oder darunter bewertet. Veränderungen zum Ausgangswert wurden deskriptiv präsentiert.</p> <p>Das Körpergewicht wurde über die ANOVA-Methode, bei welcher die Behandlung und die Diabetestherapie bei Screening, das Geschlecht und die Region als fixe Faktoren und das Alter und der Ausgangswert bzw. das Ausgangsgewicht als Kovariaten gewertet wurden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Der Endpunkt HbA_{1c} wurde nach Region, Geschlecht, Alter und Diabetestherapie zum Zeitpunkt des Screenings dargestellt (Auswertung für den Zeitraum 26 und 52 Wochen nach Behandlung).</p> <p>Der NPG wurde nach Region, Geschlecht, Alter und Diabetestherapie zum Zeitpunkt des Screenings dargestellt (Auswertung für den Zeitraum 52 Wochen nach Screening).</p> <p>Die bestätigten hypoglykämischen Ereignisse sowie die nächtlichen hypoglykämischen Ereignisse wurden im FAS nach Region, Geschlecht, Alter und Diabetestherapie zum</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitpunkt des Screenings dargestellt.
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten pro Behandlungsgruppe: IDeg OD: 472 IGlar OD: 157 b) Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe, die die Intervention erhielten: IDeg OD: 472 IGlar OD: 154 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: IDeg OD: 472 IGlar OD: 157
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Anzahl der randomisierten Patienten pro Behandlungsgruppe: IDeg OD: 453 IGlar OD: 149 Anzahl der verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach/bei Randomisierung aufgrund von: Unerwünschten Ereignissen IDeg OD: 12 IGlar OD: 2 Ineffektiver Therapie IDeg OD: 2 IGlar OD: 0 <i>Non-Compliance</i> mit dem Protokoll IDeg OD: 11 IGlar OD: 2 Ausschlusskriterien IDeg OD: 15 IGlar OD: 3 Andere Gründe IDeg OD: 28 IGlar OD: 13
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Eine Woche nach der Screeningvisite (erste Visite) folgte eine zweite Visite, welche zur Randomisierung des Patienten diente. Nach der 52-wöchigen Studienphase erfolgte ein einwöchiges <i>Follow-up</i> .
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie begann am 1. September 2009 und endete am 8. November 2010.

a: nach CONSORT 2010.

ALAT: Alanine Aminotransferase; ANOVA: Analysis of Variance; BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full analysis set; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; ITT: Intention to treat; IV/WRS: Interactive voice/web response System; NPH: Neutral Protamine Hagedorn; NPG: Nüchternplasmaglukose; NYHA: New York Heart Association; OD: Oral daily; PP: Per Protocol; PRO: Patient reported Outcome; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; SMPG: Self measured Plasma Glucose

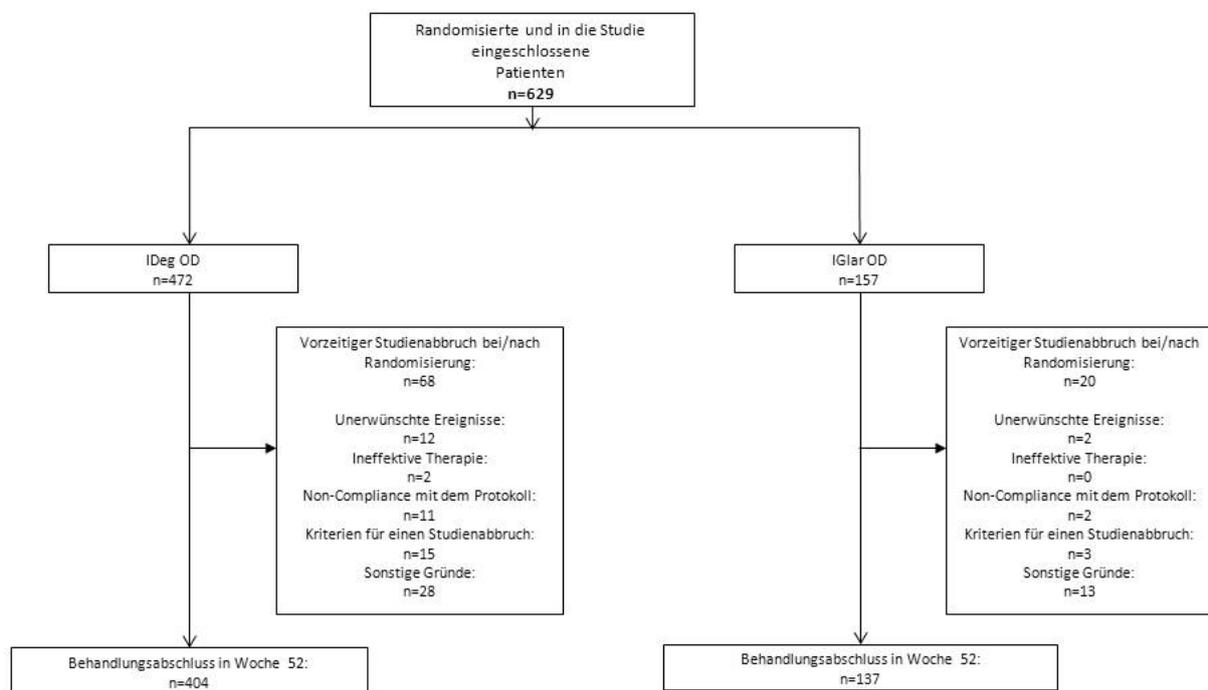


Abbildung 7: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie NN1250-3583

Tabelle 4-53 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3770

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In der vorliegenden 26-wöchigen, randomisierten, multizentrischen, dreiarmligen, offenen Phase-III-Studie wurde die Flexibilität der Dosis, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Insulin degludec an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 untersucht. Um die Wirksamkeit zu untersuchen, wurde IDeg OD nach flexiblem Dosierschema in Kombination mit dem mahlzeitbezogenen Insulin aspart verabreicht. Verglichen wurde dieser Behandlungsarm über eine Veränderung des Ausgangswertes mit dem Behandlungsarm, in welchem Insulin aspart mit einer täglichen Dosis von Insulin glargin verabreicht wurde. Zusätzlich wurde IDeg im dritten Behandlungsarm in flexibler Dosis (montags, mittags und Freitagmorgen, dienstags, donnerstags und sonntags abends) injiziert. Im Anschluss an die Behandlungsphase erfolgte eine 26-wöchige Verlängerungsphase.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um einen randomisierten, multizentrischen, parallelen Vergleich zwischen IDeg Flex, IDeg OD und IGLar OD, jeweils in Kombination mit dem mahlzeitbezogenen Insulin aspart. Der Vergleich erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Zeitlich gliederte sich die Studie in eine 26-wöchige Behandlungszeit mit anschließender Verlängerungsphase. Sowohl auf die Behandlungszeit als auch auf die Verlängerungsphase folgte ein einwöchiges Follow-up.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach Studienbeginn fanden eine substanzielle und drei nicht substanzielle Änderungen des Studienprotokolls statt. Protokolländerung Nr.1 (22.03.2010): Diese Protokolländerung betraf die 6-monatige Verlängerungsphase, welche Langzeitdaten zur Sicherheit der flexiblen Dosierung von IDeg im Vergleich zu IGLar, jeweils in Kombination mit IAsp untersuchte. Die Verlängerungsphase von 26 Wochen wurde dem Protokoll hinzugefügt und die entsprechenden Passagen ergänzt/abgeändert. Eine zweite substanzielle Änderung (Eröffnung zweier zusätzlicher Zentren zur Patientenrekrutierung) wurde vor Beginn der Studie durchgeführt. Die drei nicht substanziellen Änderungen betrafen Belgien und UK (zwei Änderungen). Sie zogen keine relevanten Änderungen der Methodik der Studie nach sich.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien der Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • BMI von $\leq 35,0 \text{ kg/m}^2$ • Vorliegende Einverständnisverklärung vor dem Beginn jeglicher Aktivitäten im Rahmen der Studie • Männlich oder weiblich im Alter von ≥ 18 Jahren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • $HbA_{1c} \leq 10,0\%$ • Klinische Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 vor mehr als zwölf Monaten, einschließlich einer Basal-Bolus Therapie innerhalb der letzten drei Monate • Fähigkeit, die Insulin-Therapie nach den Vorgaben durchzuführen (ein Zeitraum von zwei Monaten vor der Screening-Visite ist zu bestätigen) • Aktuelle Therapie mit einem lang wirkenden Insulin (z. B. IGlax, NPH-Insulin) mit ein oder zweimaliger Injektion pro Tag in Kombination mit nicht weniger als drei Injektionen eines kurz wirkenden Insulins (z. B. IAsp) pro Tag • Fähigkeit und Willen, dem Studienprotokoll zu folgen inklusive der SMPG-Messungen und der Durchführung der Dosisanpassungen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von einem Medikament (außer Insulin) zur Senkung des Glucosespiegels innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Visite • Beginn oder signifikante Veränderung einer systemischen Therapie, die, nach Einschätzung des Behandlers Einfluss auf den Glucosemetabolismus nehmen könnte (z. B. systemische Kortikosteroide, Betablocker) • Rekurrente schwere Hypoglykämie (mehr als ein schweres hypoglykämisches Ereignis innerhalb der letzten zwölf Monate) oder eine unbekannte Hypoglykämie oder Hospitalisierung aufgrund von diabetischer Ketoazidose innerhalb der letzten sechs Monate vor der ersten Visite • Kardiovaskuläre Erkrankung innerhalb der letzten sechs Monate vor der ersten Visite (Als kardiovaskuläre Erkrankung galten ein Schlaganfall, eine Herzinsuffizienz dritten oder vierten Grades (klassifiziert nach NYHA), eine instabile Angina pectoris oder ein koronar-arterieller Bypass oder eine Angioplastie) • Leberfunktionsstörung, definiert als ALAT $\geq 2,5$ Mal des oberen Wertes des Normalbereiches • Schwerer oder nicht kontrollierbarer Bluthochdruck von ≥ 180 mmHg (systolischer Wert) oder ≥ 100 mmHg (diastolischer Wert). • Nierenfunktionsstörung mit einem Serum-Kreatinin von ≥ 180 $\mu\text{mol/l}$ oder $\geq 2,0$ mg/dl • Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die eine Therapie nach Einschätzung des Behandlers erfordert • Schwangerschaft, Stillen oder die Planung einer Schwangerschaft oder eine nicht angemessene Maßnahmen zur Verhütung einer Schwangerschaft • Vorherige Teilnahme an dieser Studie, wobei der Begriff Teilnahme definiert wurde als Randomisierung • Krebserkrankung und vergangene Krebserkrankung (Ausnahme: Basaliom oder Plattenepithelkarzinom) • Geistige Unzurechnungsfähigkeit, psychiatrische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankung oder Störung und andere klinisch signifikante Erkrankungen, welche nach Einschätzung des Behandlers die Studienergebnisse beeinflussen können (Ausgenommen sind Erkrankungen, die in Kontext mit der Diabeteserkrankung stehen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme eines Studienmedikamentes innerhalb eines Monats vor der ersten Visite • Bekannter oder vermuteter Missbrauch von Alkohol, Schlafmitteln oder illegaler Drogen • Bekannte oder mögliche Allergie auf ein Studienmedikament oder gegen einen Inhaltsstoff • Blutspende oder Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb eines Monats vor der ersten Visite
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 71 Zentren in 6 Ländern durchgeführt: Belgien (5 Zentren), Deutschland (7 Zentren), Norwegen (5 Zentren), Polen (5 Zentren), UK (12 Zentren) und den USA (37 Zentren).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionen nach Behandlungsgruppen:</p> <p>IDeg Flex: Die Verabreichung erfolgte nach dem flexiblen Dosierungsschema mit einem Intervall von acht bis 40 Stunden zwischen den Dosen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Montags, mittwochs und freitags erfolgte eine Injektion jeweils morgens (definiert als Zeitraum zwischen dem Aufwachen und der Einnahme der ersten Mahlzeit des Tages). • Dienstags, donnerstags und freitags erfolgte die Injektion abends (definiert als Zeitraum zwischen dem Abendmahl und dem Zubettgehen). <p>IDeg OD: Die Verabreichung erfolgte 1x täglich zum Abendmahl.</p> <p>IGlar OD: Die Verabreichung erfolgte 1x täglich zur gleichen Zeit nach Kennzeichnung des Medikaments.</p> <p>IDeg OD Flex, IDeg OD und IGLar OD wurden jeweils in Kombination mit drei oder mehr IAsp Injektionen pro Tag verabreicht.</p> <p>IDeg wurde subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm (Region des Deltamuskels) oder in die Bauchdecke injiziert.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden die Patienten von der Behandlung ihres vorhergehenden Basalinsulins auf IDeg oder IGLar umgestellt. Handelte es sich bei der vorhergehenden Behandlung um eine 1x tägliche Insulingabe, wurde für die erste Dosis von IDeg oder IGLar dieselbe Anzahl Einheiten verschrieben. Erfolgte die Verabreichung des vorhergehenden Basalinsulins öfter als 1x täglich, wurde die Gesamttagesdosis berechnet und für die erste Dosis von IDeg dieselbe Anzahl Einheiten als 1x tägliche Dosis verschrieben. Für die erste Dosis von IGLar wurde eine Dosisreduktion um 20-30% empfohlen und diese ebenfalls als 1x tägliche Dosis verschrieben</p> <p>IGlar wurde entsprechend der Zulassung angewandt. Die Injektion erfolgte in die Bauchdecke, den Oberarm (Region des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Deltamuskel) oder den Oberschenkel.</p> <p>IAsp wurde subkutan entweder in die Bauchregion, den Oberschenkel, den Oberarm oder in die Poregion injiziert.</p> <p>Der Behandler musste sicherstellen, dass der Patient die Injektionen selbst durchführen kann. Dem Patienten wurde empfohlen, die Injektionsstellen zu wechseln, um dem Risiko einer Lipohypertrophie vorzubeugen.</p> <p>NPH-Insulin wurde innerhalb der 24 Stunden auf die letzte Dosis von IDeg/IGlar verabreicht. NPH wurde während des Follow-ups 2x täglich verabreicht.</p> <p>Verabreichungsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IDeg 100 U/ml, 3 ml FlexPen[®] • IGLar (Lantus[®]) 100 U/ml, 3 ml SoloStar[™] • IAsp (NovoRapid[®]/NovoLog[®]), 100 U/ml, 3 ml FlexPen[®] • Human isophane insulin, NPH insulin (Insulatard[®]/Prothaphane[®]/Novolin N[™]), 100 IU/ml, • 3 ml FlexPen[®]
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Wirksamkeitsziel:</p> <p>Primäres Ziel war die Wirksamkeit von IDeg in Kombination mit IAsp für die glykämische Kontrolle bezüglich der Änderung des HbA_{1c} nach 26-wöchiger Behandlung zu untersuchen. Dies geschah durch den Vergleich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes, indem IDeg Flex±IAsp und IGLar±IAsp mit einem Nichtunterlegenheitslimit von 0,4% und bei Bestätigung der Nichtunterlegenheit mit einem Überlegenheitslimit von 0% verglichen wurde.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsziele:</p> <p>Die sekundären Ziele waren, die Wirksamkeit von IDeg Flex±IAsp und IDeg OD±IAsp bezüglich der Änderung des HbA_{1c} im Vergleich zum Ausgangswert zu untersuchen.</p> <p>Der Vergleich der Behandlungsgruppen bezieht sich auf folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit der Responder für HbA_{1c} <7% • Hypoglykämien • NPG-Analysen durch das Zentrallabor • 9-Punkte SMPG Profil • 4-Punkte SMPG Profil • Körpergewicht • Unerwünschte Ereignisse • Klinische- und Laborbewertungen • Insulin-Antikörper • Dosierung des kurz und lang wirkenden Insulins <p>Zusätzlich wird die Langzeitwirksamkeit nach der 52-wöchigen Behandlung mit den zwei IDeg Behandlungsarmen in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<p>Kombination mit IAsp mit dem IGLar±IAsp Behandlungsarm verglichen. Die Auswertung bezog sich auf folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht • Unerwünschte Ereignisse • Klinische- und Laborbewertungen • Insulin-Antikörper • Hypoglykämien 														
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen.														
7	Fallzahl															
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde durch die Verwendung einer t-Statistik unter der Annahme eines einseitigen Test der Größe 2,5% und eines mittleren Unterschieds der Behandlungen von $D=0\%$ bestimmt. Die Standardabweichung von 1,1% für den HbA_{1c} wurde für die Berechnung der Fallzahl verwendet. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe des SAS 9.1.3.</p> <p>Table 9-10 Specifications Assumed for Sample Size Calculation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Statistical test</th> <th>One-sided Significance Level</th> <th>Non-inferiority Margin</th> <th>SD</th> <th>Mean Difference</th> <th>Randomisation Scheme</th> <th>Required Power</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Two-group t test</td> <td>2.5%</td> <td>0.4% (absolute)</td> <td>1.1</td> <td>0.0</td> <td>1:1:1</td> <td>85%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die minimale Fallzahl der IDeg Flex und IGLar OD Arme sollte, unter Berücksichtigung einer Teststärke von 85% und einer SD von 1,1%, 274 betragen. Bei den drei Armen der Studie resultiert daraus eine Zahl von mindestens 411 Patienten.</p>	Statistical test	One-sided Significance Level	Non-inferiority Margin	SD	Mean Difference	Randomisation Scheme	Required Power	Two-group t test	2.5%	0.4% (absolute)	1.1	0.0	1:1:1	85%
Statistical test	One-sided Significance Level	Non-inferiority Margin	SD	Mean Difference	Randomisation Scheme	Required Power										
Two-group t test	2.5%	0.4% (absolute)	1.1	0.0	1:1:1	85%										
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wille des Patienten, die Studie zu beenden • Randomisierung trotz Missachtung der Ein- oder Ausschlusskriterien • Schwangerschaft und Planung einer Schwangerschaft • Hypoglykämie während der Behandlung, die nach Einschätzung des Behandlers zu einer Gefährdung der Patientensicherheit führen kann • Patient, der durch eine Protokolländerung die Daten der Wirksamkeit und Sicherheit beeinflussen würde (nach Einschätzung des Behandlers) • Beginn oder signifikante Änderung einer systemischen Behandlung, die nach Einschätzung des Behandlers den Glucosemetabolismus beeinflusse • Blutspende oder Teilnahme an einer anderen Studie • Mangelnde Wirksamkeit: keine Verringerung des HbA_{1c}-Wertes nach der zwölften Woche und ein SMPG $>13,3\text{mmol/l}$ ($>240\text{mg/dl}$) vor dem Frühstück an drei aufeinander folgenden Tagen, ein durch das Labor innerhalb von zwei Wochen bestätigter NPG $>13,3\text{mmol/l}$ und keine nachvollziehbare Ursache für die Hyperglykämie • Fehlen von zwei kompletten 4-Punkte Profilen (SMPG) pro Woche über zwei aufeinander folgende Wochen 														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hinweg zwischen Visite zwei und 28 trotz Aufforderung des Behandlers der Messungen nachzukommen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Erstellung der Generierungsliste erfolgte mit Hilfe des IV/WRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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 Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte im Verhältnis 1:1:1. In der zweiten Visite wurde der Patient auf einem der drei Behandlungsarme zugeteilt. Das IV/WRS teilte dem Patienten die Studienmedikation bei Randomisierung und bei jeder Visite zu. Es musste darauf geachtet werden, dem Patienten die Einheit mit der richtige Nummer (DUN= <i>dispensing unit number</i>) auszuhändigen. Keine Einheit durfte an Personen vergeben werden, die nicht an der Studie teilnahmen.
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?	Das IV/WRS wurde zum Screening, zur Randomisierung der Patienten, zur Registrierung der Studienabbrüche, zur Zuteilung der Studienmedikation, zur Kontrolle der Verfügbarkeit der Präparate und zum Beenden der Studie verwendet. IV/WRS wurde in die klinische Datenbank integriert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Behandler waren gegenüber den Studienmedikationen verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Da die Studie im offenen Design durchgeführt wurde und eine Verblindung eine inakzeptabel hohe Anzahl an zusätzlichen Injektionen bedeuten würde, kam kein <i>double-dummy</i> -Design zum Einsatz.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: Full Analysis Set (FAS): Das FAS enthielt alle randomisierten Patienten. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Intention to treat (ITT): Alle Patienten, die mindesten eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Per Protocol (PP):</p> <p>Das PP-Set enthielt alle Patienten ohne gravierende Protokollabweichungen, die zu einer Beeinflussung des primären Zielkriteriums hätten führen können. Die Patienten mussten mindestens 12 Wochen behandelt worden sein, um eine valide Erhebung des primären Zielkriteriums zu gewährleisten.</p> <p>Safety Analysis Set (SAS):</p> <p>Das SAS enthielt alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Bewertung des primären Zielkriteriums:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Wertes: <p>Die Änderung des HbA_{1c}-Wertes wurde nach 26 Wochen in den Armen IDegFlex und IGlax OD im Vergleich zum Ausgangswert gemessen (bei einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4%). Die Überlegenheit von IDeg Flex wurde dann bestätigt, wenn eine Nichtunterlegenheit bei einem 95%igen Konfidenzintervall für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes nicht nur unter 0,4%, sondern auch unter 0 lag. Dies wurde als Überlegenheit von IDeg Flex gegenüber IGlax OD gewertet. Die Studie zielte ebenso darauf ab, die Wirksamkeit von IDeg Flex und Bezug auf IDeg OD bezüglich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach der 26-wöchigen Behandlungszeit zu untersuchen.</p> <p>Die Änderung des HbA_{1c} zum Ausgangswert wurde mittels ANOVA (<i>Analysis of Variance</i>) analysiert.</p> <p>Bewertung der sekundären Zielkriterien (supportive Zielkriterien):</p> <p>HbA_{1c}-Responder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Responder liegt vor, wenn der Patient den Zielbereich des HbA_{1c}-Wertes (HbA_{1c} ≤ 7%) erreicht hat. • Zusätzliche dichotome Endpunkte, die sich auf den HbA_{1c} beziehen: Sie werden so definiert, dass ein Responder dann vorliegt, wenn am Ende der Studie ein vorher definierter Zielbereich erreicht wird, ohne dass hypoglykämische Episoden innerhalb der letzten zwölf Wochen der Studie vorlagen. <p>Die Erhebung dieser Endpunkte wurde nur für diejenigen Patienten definiert, welche die Studienmedikation über mindestens zwölf Wochen erhielten. Die Responder-Endpunkte wurden separat auf einem Regressionmodell basierend analysiert, wobei Geschlecht, Region, die Behandlung und die Diabetes therapie bei Screening als fixe Faktoren und das Alter und der HbA_{1c}-Ausgangswert als Kovariaten gewertet wurden.</p> <p>Die Überlebensendpunkte wurden separat über das Cox-Reggressionsmodell (Hazard-Modell) analysiert, welches</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Geschlecht, Region, die Behandlung und die Diabetestherapie bei Screening als fixe Faktoren und das Alter als Kovariate gewertet wurden.</p> <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse <p>Unerwünschte Ereignisse wurden nach der neuesten Version der MeDRA kodiert. Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach Systemorganklassen präsentiert. Ein TEAE (<i>treatment-emergent adverse event</i>) wurde definiert als Ereignis, welches nach dem ersten Tag der Behandlung mit der Studienmedikation und nicht später als sieben Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftrat.</p> <p>Die Darstellung erfolgte als Summe der Patienten mit mindestens einem Ereignis, als prozentualer Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis, als Ereignisrate und als Ereignisrate je 100 Patientenjahre.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämische Ereignisse <p>Ein nächtliches hypoglykämisches Ereignis war definiert als Ereignis, welches zwischen 00:01 und 5:59 morgens auftrat. Die Anzahl hypoglykämischer Ereignisse wurde mit Hilfe des negativen Binomial-Regressions-Modell (mit einer Log-Link-Funktion) und eines Logarithmus über die Zeit, in welcher ein hypoglykämisches Ereignis vom Nullpunkt aus als <i>treatment emergent</i> zählte.</p> <p>Die Vitalfunktionen, das Körpergewicht, die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, das ECG, die Funduskopie wurden deskriptiv als Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert präsentiert.</p> <p>Die Laborparameter wurden hinsichtlich ihrer Relation zum normalen Messbereich als darüber oder darunter bewertet. Veränderungen zum Ausgangswert wurden deskriptiv präsentiert.</p> <p>Das Körpergewicht sowie die Veränderung der Endpunkte, die sich auf die Lipide beziehen wurden über die ANOVA-Methode, bei welcher die Behandlung und die Diabetestherapie bei Screening, das Geschlecht und die Region als fixe Faktoren und das Alter und der Ausgangswert bzw. das Ausgangsgewicht als Kovariaten gewertet wurden untersucht.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Auf Basis des FAS wurde der Endpunkt HbA _{1c} nach Region, Geschlecht und Behandlung zum Zeitpunkt des Screenings ausgewertet.
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) Anzahl der randomisierten Patienten pro Behandlungsgruppe: IDeg OD Flex: 164

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	IDeg OD: 165 IGlar OD: 164 b) Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe, die die Intervention erhielten: IDeg OD Flex: 164 IDeg OD: 165 IGlar OD: 161 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: IDeg OD Flex: 164 IDeg OD: 165 IGlar OD: 164
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Anzahl der randomisierten Patienten pro Behandlungsgruppe: IDeg OD Flex: 164 IDeg OD: 165 IGlar OD: 164 Anzahl der verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach/bei Randomisierung aufgrund von: Unerwünschten Ereignissen IDeg OD Flex: 5 IDeg OD: 4 IGlar OD: 1 Ineffektiver Therapie IDeg OD Flex: 2 IDeg OD: 1 IGlar OD: 1 <i>Non-Compliance</i> mit dem Protokoll IDeg OD Flex: 6 IDeg OD: 2 IGlar OD: 4 Ausschlusskriterien IDeg OD Flex: 6 IDeg OD: 6 IGlar OD: 2 Andere Gründe IDeg OD Flex: 7 IDeg OD: 13 IGlar OD: 4
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Eine Woche nach der ersten Visite (Screening) folgte eine zweite Visite, in welcher die Randomisierung vorgenommen wurde. Auf die anschließende 26-wöchige Hauptphase der Studie sowie auf die 26-wöchige Verlängerungsphase folgte ein einwöchiges Follow-up.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie begann am 03.03.2010 und endete wie geplant am 12.11.2010.

a: nach CONSORT 2010.

ALAT: Alanine Aminotransferase; ANOVA: Analysis of Variance; BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full analysis set; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; ITT: Intention to treat; IV/WRS: Interactive voice/web response System; NPH: Neutral Protamine Hagedorn; NPG: Nüchternplasmaglucose; NYHA: New York Heart Association; OD: Oral daily; PP: Per Protocol; PRO: Patient reported Outcome; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; SMPG: Self measured Plasma Glucose

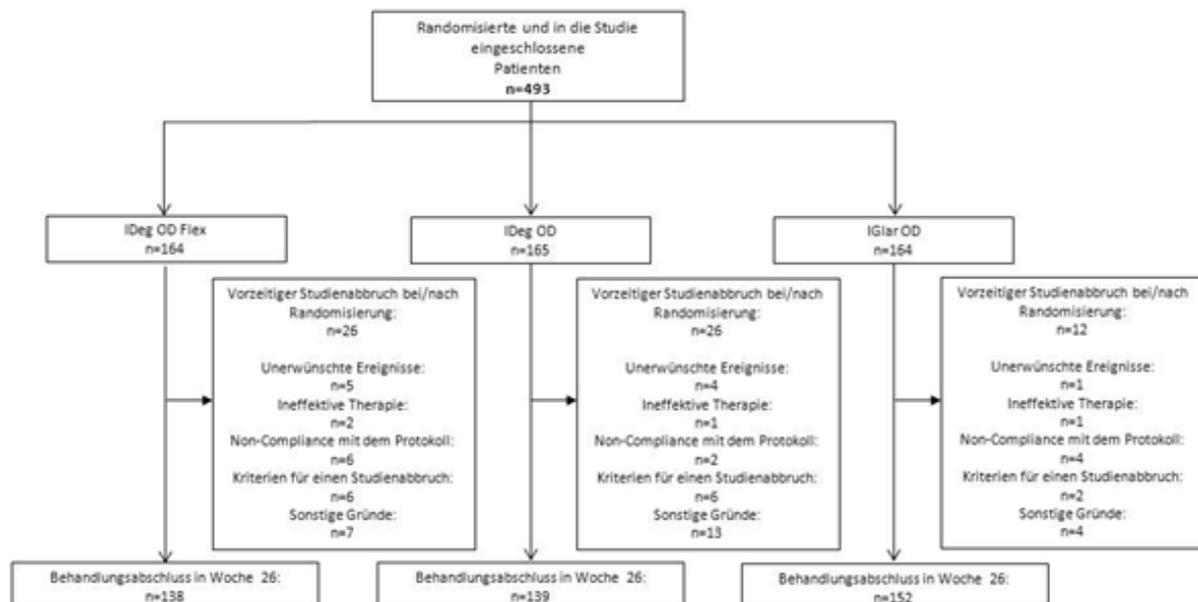


Abbildung 8: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie NN1250-3770

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 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3583

Studie: NN1250-3583

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie A 52-week randomised, controlled, open-label, multicentre, multinational, parallel, 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 in subjects with type 1 diabetes. Studienbericht 2011. (50)	A
Publikation zur Studie Heller. S., Buse, J., Fisher, M. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012; 379: 1489–97. (22, 88)	B
Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN®) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. Diabet Med. 2013 Nov;30(11):1293-7. doi: 10.1111/dme.12243. (21)	C
Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013;15(2):175-84. (6)	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**
 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine randomisierte Studie, im Verhältnis 3:1 (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
 ja **unklar** **nein**
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Mit dem IV/WRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt.
 (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS.

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:

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Studien war eine offene Behandlung vorgesehen, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterscheidbar waren. Ein verblindetes Design wäre nur durch die folgenden beiden Ansätze anwendbar gewesen: ein Double-Dummy-Prinzip oder der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens). Beide Möglichkeiten hätten zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit niedrig bewertet. (A, B, C)

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Safety Analysis Set* (SAS). Dies umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Medikation erhalten haben. (SAS: Insulin degludec N = 472, Insulin glargin N = 154) (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A)

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen

Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Full Analysis Set* (FAS). Die Analyse des FAS erfolgte im *Intention-to-treat*-Prinzip und die Studienteilnehmer gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Auswertung ein. (FAS: Insulin degludec N = 472, Insulin glargin N = 157) (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Hypoglykämien (bestätigte, nächtliche und schwere Hypoglykämien)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Full Analysis Set* (FAS). Die Analyse des FAS erfolgte im *Intention-to-treat*-Prinzip und die Studienteilnehmer gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Auswertung ein. (FAS: Insulin degludec N = 472, Insulin glargin N = 157) (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Full Analysis Set* (FAS). Die Analyse des FAS erfolgte im *Intention- to-treat*-Prinzip und die Studienteilnehmer gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Auswertung ein. (FAS: Insulin degludec N = 472, Insulin glargin N = 157) (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

ja **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Safety Analysis Set* (SAS). Dies umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Medikation erhalten haben. (SAS: Insulin degludec N = 472, Insulin glargin N = 154) (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

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

Begründung für die Einstufung:

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

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

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A)

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Full Analysis Set* (FAS). Die Analyse des FAS erfolgte im *Intention-to-treat*-Prinzip und die Studienteilnehmer gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Auswertung ein. (FAS: Insulin degludec N = 472, Insulin glargin N = 157) (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung

gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A)

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3770

Studie: NN1250-3770

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Studienbericht A 26-week, randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, three-arm, parallel, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of two different dosing regimens of NN1250 and one dosing regimen of insulin glargine, both in combination with meal-time insulin aspart in subjects with type 1 diabetes mellitus with a 26-week extension period investigating the long term safety of NN1250. Studienbericht 2011. (93)</p>	E
<p>Publikation Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E. NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Mar;98(3):1154-62. doi: 10.1210/jc.2012-3249. Epub 2013 Feb 7. (20, 92)</p> <p>Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013;15(2):175-84. (6)</p>	F G

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie, im Verhältnis 1:1:1 (E).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Mit dem IV/WRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt.
(E)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. (E)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label-Studie: Patienten und Behandler waren nicht verblindet. (E)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label-Studie: Patienten und Behandler waren nicht verblindet. (E)

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (E)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (E)

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

Begründung für die Einstufung:

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). Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit niedrig bewertet. (E)

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (E; F)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Safety Analysis Set* (SAS). Dies umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Medikation erhalten haben. (SAS: Insulin degludec Flex N = 164, Insulin degludec N = 165, Insulin glargin N = 161) (E; F)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (E; F)

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (E)

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen

Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (E)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Full Analysis Set* (FAS). Die Analyse des FAS erfolgte im *Intention- to-treat*-Prinzip und die Studienteilnehmer gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Auswertung ein. (FAS: Insulin degludec Flex N = 164, Insulin degludec N = 165, Insulin glargin N = 164) (E)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (E)

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (E)

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Hypoglykämien (bestätigte, nächtliche und schwere Hypoglykämien)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (E, F)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Full Analysis Set* (FAS). Die Analyse des FAS erfolgte im *Intention-to-treat*-Prinzip und die Studienteilnehmer gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Auswertung ein. (FAS: Insulin degludec Flex N = 164, Insulin degludec N = 165, Insulin glargin N = 164) (E, F)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (E, F)

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (E)

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Full Analysis Set* (FAS). Die Analyse des FAS erfolgte im *Intention- to-treat*-Prinzip und die Studienteilnehmer gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Auswertung ein. (FAS: Insulin degludec N = 472, Insulin glargin N = 157) (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

ja **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (inklusive schwere unerwünschte Ereignisse) und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (E, F)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Safety Analysis Set* (SAS). Dies umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Medikation erhalten haben. (SAS: Insulin degludec Flex N = 164, Insulin degludec N = 165, Insulin glargin N = 161) (E;F)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (E; F)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (E)

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Lebensqualität mittels SF-36

Der Endpunkt Lebensqualität mittels SF-36 wurde in der Studie NN1250-3770 nicht erhoben.