

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin icodec (Awiqli®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 C

*Behandlung von Erwachsenen
mit Typ 1 Diabetes mellitus*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.08.2024

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	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	31
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	32
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung eingeschlossener Endpunkte	33
4.2.5.2.2.1 Mortalität	35
4.2.5.2.2.2 Morbidität	36
4.2.5.2.2.3 Sicherheit	38
4.2.5.3 Meta-Analysen	41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	53
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	54
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	55
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	64
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	67
4.3.1.3.1.1	Mortalität	71
4.3.1.3.1.2	Morbidität	74
4.3.1.3.1.3	Sicherheit	97
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	122
4.3.1.3.2.1	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest.....	127
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	129
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	130
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	130
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	130
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	130
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	131
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	131
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	133
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	133
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	133
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	133
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	134
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	135
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	135
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	137
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	137
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	137
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	138
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	139
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	139
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	140
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	140
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	140
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	149
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	149
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	149
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	149

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	149
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	150
4.6	Referenzliste.....	151
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		154
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		158
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		161
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		162
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		182
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		202
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen		220

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung	13
Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml gegenüber der zVT Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml auf Endpunktebene	14
Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
Tabelle 4-4: Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte	34
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-12: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-13: Krankheitscharakteristika der Studienpopulation aus ONWARDS 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-14: Behandlungscharakteristika der Studienpopulation aus ONWARDS 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Anzahl der Todesfälle	71
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl der Todesfälle in ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Anzahl der Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Änderung des HbA _{1c} -Wertes	74
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des HbA _{1c} -Wertes in ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Änderung des HbA _{1c} -Wertes aus ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Änderung des Körpergewichts	78
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des Körpergewichts in ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Änderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Änderung des Nüchternplasmaglucoese-Wertes	82
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des Nüchternplasmaglucoese-Wertes in ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Änderung des Nüchternplasmaglucoese-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Insulinverbrauchs.....	87
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamt-Insulinverbrauch in ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Insulinverbrauch aus ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Zeit im Zielbereich.....	92
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit im Zielbereich in ONWARDS 6, mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeiten in den unterschiedlichen Zielbereichen aus ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-35: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse	97
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-38: Ergebnisse für jegliche UE nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-40: Ergebnisse für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-41: Ergebnisse für UESI aus ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-42: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	124
Tabelle 4-43: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für ONWARDS 6.....	125
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalyse unterschiedlicher Endpunkte.....	127

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	131
Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	131
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	132
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	132
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	132
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	134
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	135
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	135
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	138
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-56: Übersicht der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml gegenüber der zVT Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml auf Endpunktebene	141
Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	149
Tabelle 4-58: Suchstrategie für RCT in MEDLINE	155
Tabelle 4-59: Suchstrategie für RCT in EMBASE	156
Tabelle 4-60: Suchstrategie für RCT in Cochrane	157
Tabelle 4-61: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	159
Tabelle 4-62: Liste der ausgeschlossenen Studien	162
Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ONWARDS 6	183
Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ONWARDS 6 (NN1436-4625).....	203

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Abbildung 4-2: Änderung des HbA _{1c} -Wertes gegenüber Baseline im Verlauf von ONWARDS 6.....	77
Abbildung 4-3: Änderung des Körpergewichts gegenüber Baseline im Verlauf von ONWARDS 6.....	81
Abbildung 4-4: Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes gegenüber Baseline im Verlauf von ONWARDS 6	85
Abbildung 4-5: Wöchentlicher Gesamt-Insulinverbrauch von Woche 1 bis Woche 52 in ONWARDS 6.....	90
Abbildung 4-6: Zeit in verschiedenen Glucosewert-Bereichen in ONWARDS 6 von Woche 48 bis 52.....	96
Abbildung 4-7: Flow-Chart für ONWARDS 6	201

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
BG	Blutglucose
BMI	Body-Mass-Index
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Conventional Therapy (Konventionelle Therapie)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	Common Technical Document
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
E	Einheit
EAC	Event Adjudication Committee
EC	European Commission (Europäische Kommission)
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
ETD	Estimated Treatment Difference (geschätzte Mittelwertdifferenz)
ETR	Estimated Treatment Ratio (geschätztes Mittelwertverhältnis)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	US Food and Drug Administration
FPG	Fasting Plasma Glucose (Nüchternplasmagluose)
GB	Großbritannien

Abkürzung	Bedeutung
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin A1c
ICT	Intensified Conventional Therapy (Intensivierte konventionelle Therapie)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IWRS	Interactive Web Response System (Webdialogsystem)
KI	Konfidenzintervall
LAOT	Last available value on-treatment (letzter verfügbarer Wert On-Treatment)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NIAD	Nicht-Insulin-Antidiabetika
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OD	1 × täglich
OW	1 × wöchentlich
PG	Plasmaglucoese
PT	Preferred Term (nach MedDRA)
RA	Rezeptoragonist
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Risk Ratio
SAS	Safety Analysis Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2)
SIF	Safety Information Form
SMPG	Self-measured Plasma Glucose
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (nach MedDRA)

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TAR	Time Above Range (Zeit oberhalb des Zielbereichs)
TBR	Time Below Range (Zeit unterhalb des Zielbereiches)
TIR	Time in Target Range (Zeit im Zielbereich)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
USA	United States of America
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

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Insulin icodec (Awiqli®) anhand der folgenden Fragestellungen zu ermitteln:

Was ist der Zusatznutzen von Insulin icodec in der zugelassenen Dosierung zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)?

Im Kontext der Kodierungen A und B des vorliegenden Dossiers, werden Erwachsene mit T1DM auch als Population c bezeichnet.

Als zVT wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) benannt [1].

Der Zusatznutzen wird für die Population c anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) dargestellt.

Datenquellen

ONWARDS 6 (NN1436-4625) eignet sich zur Bewertung des Zusatznutzens für das vorliegende Anwendungsgebiet, da Erwachsene mit T1DM untersucht wurden.

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, zweiarmige, multizentrische, multinationale, Treat-To-Target-Parallelgruppenstudie der Phase 3a, die die Wirkung und Sicherheit von Insulin icodec (1 × wöchentlich) gegenüber Insulin degludec 100 E/ml (1 × täglich), beide in Kombination mit Insulin aspart 100 E/ml, bei Erwachsenen mit T1DM, die bereits zuvor mit Insulin behandelt wurden, untersucht. Patienten¹ wurden den Studienarmen (Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml vs. Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml) im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Die Gesamtdauer der Studie betrug 57 Wochen. Die 52-wöchige Behandlungsphase unterteilte sich in die Hauptphase (26 Wochen) und die Extensionsphase (26 Wochen). Nach der Hauptphase wurde der primäre Endpunkt (Änderung des HbA_{1c}-Wertes; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A1c) ausgewertet. In der Extensionsphase lag der Fokus auf der Langzeitsicherheit und Daten zur Langzeitexposition. Nach Abschluss der Behandlung folgte eine 5-wöchige Follow-Up-Phase. Im vorliegenden Modul werden ausschließlich die Ergebnisse des längsten Beobachtungszeitraums dargestellt (Wirksamkeitsendpunkte bis Woche 52 und Sicherheitsendpunkte bis Woche 57).

¹ Sofern nicht explizit konkretisiert, wird die maskuline Bezeichnung im gesamten Modul geschlechtsübergreifend verwendet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für RCT zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec zur Behandlung von Erwachsenen mit T1DM sind in Tabelle 4-3 beschrieben.

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1 Erwachsene mit T1DM	A1 Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2 Insulin icodec entsprechend der Fachinformation	A2 Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3 Humaninsulin oder Insulinanaloge (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)	A3 Andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkt	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet	A4 Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
Studientyp	E5 RCT	A5 Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6 Behandlungsdauer mit Insulin icodec mindestens 24 Wochen	A6 Andere Studiendauer als E6
Publikationstyp	E7 Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	A7 Anderer Publikationstyp als E7
Sprache	E8 Deutsch oder Englisch	A8 Andere Sprache als E8
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomized Controlled Trial; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier dargestellten Nachweise werden die Verzerrungsaspekte sowohl auf der Ebene der Studie als auch für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Eine detaillierte Darstellung findet sich in Anhang 4-F.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen ONWARDS 6 werden ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2 erläutert und sind gemäß den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) einschließlich eines CONSORT-Flow-Charts in Anhang 4-E dargestellt.

Die Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin icodec werden in Abschnitt 4.3.1.3 für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden für kontinuierliche Endpunkte die geschätzte Mittelwertdifferenz (Estimated Treatment Difference, ETD) bzw. das geschätzte Mittelwertverhältnis (Estimated Treatment Ratio, ETR) und die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) sowie für dichotome Endpunkte das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) und die absolute Risikodifferenz (RD) berechnet und dargestellt. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse war nicht möglich, da ONWARDS 6 die einzige relevante Studie darstellt.

Abschließend wurden eine Zusammenfassung und eine Bewertung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität und der Evidenzstufe vorgenommen. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wurden daraufhin bestimmt und in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec zur Behandlung von Erwachsenen mit T1DM, die bereits mit Insulin behandelt sind, basiert auf § 5 Absatz 7 AM-NutzenV. Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse sowie deren Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Insulin icodec ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml gegenüber der zVT Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml auf Endpunktebene

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	Insulin icodec vs. Insulin degludec 100 E/ml¹ Effektschätzer ¹ [95-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Mortalität</i>		
Anzahl Todesfälle	Anzahl Patienten mit Ereignis: 1 vs. 0 RR: 3,02 [0,12; 73,84] p-Wert: 0,3699	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Morbidität</i>		
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	LS-MW in Woche 52: -0,37 % vs. -0,54 % ETD: 0,17 [0,02; 0,31] p-Wert: 0,0213 Hedges' g: -0,21 [-0,38; -0,05]	Zusatznutzen nicht belegt
Änderung des Körpergewichts	LS-MW in Woche 52: 1,25 kg vs. 1,67 kg ETD: -0,42 [-1,20; 0,37] p-Wert: 0,2958	
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>		
Nicht erhoben		Zusatznutzen nicht belegt

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts		Insulin icodec vs. Insulin degludec 100 E/ml¹ Effektschätzer¹ [95-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit			
UE	Gesamtraten (jegliche UE, schwere UE und SUE; auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse)	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die Raten schwerer UE und SUE waren in beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich und insgesamt niedrig.	Zusatznutzen nicht belegt
	Therapie- und Studienabbrüche aufgrund von UE	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Es traten in beiden Studienarmen keine Studienabbrüche aufgrund von UE auf. In beiden Studienarmen gab es < 1 % Therapieabbrüche aufgrund von UE.	
	Häufige UE nach SOC und PT	Bei fast allen häufigen UE nach SOC und PT wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Im PT Rückenschmerzen gab es einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Behandlung mit Insulin icodec. Es traten keine häufigen schweren UE nach SOC und PT auf. Für häufige SUE nach SOC und PT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied	
	Kardiovaskuläre Ereignisse	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die Raten jeglicher, schwerer und schwerwiegender kardiovaskulärer UE waren in beiden Studienarmen nahezu gleich und insgesamt niedrig.	
	UESI (Hypersensitivitätsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, nicht schwere symptomatische, schwere und schwerwiegende Hypoglykämien)	Es bestehen in fast allen UESI-Kategorien keine signifikanten Unterschiede. Hypersensitivitätsreaktionen traten in beiden Studienarmen vergleichbar häufig auf. Es traten in beiden Studienarmen keine schweren oder schwerwiegenden Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Es bestehen außerdem keine signifikanten Unterschiede bei nicht schweren symptomatischen ² und schweren Hypoglykämien. Statistisch signifikant mehr schwerwiegende Hypoglykämien ³ wurden im Studienarm mit Insulin icodec festgestellt. Eine zusätzliche Analyse von SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT ⁴ zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede.	Zusatznutzen nicht belegt
1: Der dargestellte Vergleich bezieht sich auf Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml vs. Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml.			

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	Insulin icodec vs. Insulin degludec 100 E/ml ¹ Effektschätzer ¹ [95-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>2: Die Auswertung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien erfolgte in der G-BA-konformen Operationalisierung. Im Hinblick auf Angaben der Fachinformation und Publikationen können Unsicherheiten bei der Datenerhebung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien nicht ausgeschlossen werden. Daher wurde zur umfassenderen Darstellung eine zusätzliche Analyse durchgeführt, die die Anzahl der Patienten mit mindestens einer – in Anlehnung an die Klassifikation der ADA – klinisch signifikanten Hypoglykämie erfasst (basierend auf einem Blutglucose-Wert von < 3,0 mmol/l [54 mg/dl] [2]). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (siehe auch Fußnote 2 in Tabelle 4-41).</p> <p>3: Hierbei wurden die schwerwiegenden Hypoglykämien unter den SUE mithilfe des PT Hypoglykämie ermittelt (siehe auch Tabelle 4-35).</p> <p>4: Die folgenden mit Hypoglykämien assoziierten PT wurden verwendet: Glykopenie, Hypoglykämie, hypoglykämischer Krampfanfall, Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie, hypoglykämische Enzephalopathie, hypoglykämisches Koma, Schock hypoglykämisch, Hypoglykämie nicht wahrgenommen, Neuroglykopenie, postprandiale Hypoglykämie</p> <p>E: Einheit; ETD: Estimated Treatment Difference; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Square Mittelwert; PT: Preferred Term; RR: Risk Ratio SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>		

Mortalität

Der Vergleich zwischen Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und der zVT Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml zeigt in der Endpunktkategorie Mortalität keinen statistisch signifikanten Unterschied. Im Studienarm mit Insulin icodec verstarb ein Patient infolge einer Hirnblutung, die durch einen Sturz verursacht wurde. Dieser Sturz stand nicht im Zusammenhang mit der Behandlung mit Insulin icodec.

Ein Zusatznutzen für Insulin icodec ist nicht belegt.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Insulin icodec in der Endpunktkategorie Morbidität wurde anhand der Endpunkte Änderung des HbA_{1c}-Wertes und Änderung des Körpergewichts in der Studie ONWARDS 6 untersucht.

Gemäß der S3-Leitlinie der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft) [3] ist die Vorbeugung von diabetesassoziierten Komplikationen u. a. durch die Senkung des HbA_{1c}-Wertes ein zentrales Therapieziel des T1DM. Insulin icodec demonstrierte in ONWARDS 6 eine effektive Blutzuckerkontrolle, die sich durch eine schnelle (in den ersten 10 Wochen) und anhaltende Senkung des durchschnittlichen HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Baseline auszeichnete (siehe Abbildung 4-2). Zwischen der Behandlung mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und der mit Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml lag zwar im Endpunkt Änderung des HbA_{1c}-Wertes ein statistisch signifikanter Unterschied vor, dieser sehr geringe Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant (ETD [95%-KI]: 0,17 % [0,02; 0,31]; p-Wert = 0,0213; Hedges' g [95%-KI]: -0,21 [-0,38; -0,05], siehe Tabelle 4-22). Der Unterschied ist durch die stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes während der Extensionsphase im Vergleichsarm begründet, die Senkung des HbA_{1c}-Wertes unter Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml blieb hingegen über den gesamten Studienzeitraum nahezu konstant. Zur Auswertung des primären Endpunkts (HbA_{1c}-Änderung nach 26 Wochen [Hauptphase]) bestand kein Unterschied zwischen den Studienarmen – die Nicht-Unterlegenheit wurde bestätigt [4, 5].

Der 2. Morbiditätsendpunkt, die Änderung des Körpergewichts, stellt für Patienten mit T1DM einen patientenrelevanten Endpunkt dar [3, 6]. Etwa 50 bis 60% der Erwachsenen mit T1DM sind übergewichtig (BMI > 25) [3] und gleichzeitig ist eine Gewichtszunahme eine unerwünschte Nebenwirkung von Insulinen und deren Analoga. Weitere Gewichtszunahmen können das Risiko von Komorbiditäten wie der koronaren Herzkrankheit erhöhen oder in einigen Patientengruppen zum Auslassen von Insulininjektionen führen. Insbesondere junge Frauen mit T1DM lassen aus Angst vor einer Gewichtszunahme oft Insulininjektionen aus [7]. Im Studienarm mit Insulin icodec nahmen die Patienten lediglich geringfügig im erwarteten Rahmen zu. Die Sorge der Patienten vor einer übermäßigen Gewichtszunahme durch die Umstellung auf Insulin icodec kann durch diese Studienergebnisse genommen werden. Gegenüber Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml besteht für Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml kein statistisch signifikanter Unterschied in der Änderung des Körpergewichts (ETD [95%-KI]: -0,42 kg [-1,20; 0,37]; p-Wert = 0,2958; siehe Tabelle 4-25).

Darüber hinaus zeigten auch die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Endpunkte Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes sowie Zeit im Zielbereich eine effektive Glucosekontrolle durch Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml. Insbesondere die Zeiten unterhalb der Zielbereiche waren in beiden Studienarmen vergleichbar niedrig und haben die international empfohlenen Zielwerte nicht überschritten (siehe Tabelle 4-41) [2]. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen lag nicht vor. Der Gesamt-Insulinverbrauch war in beiden Studienarmen vergleichbar, sodass es hier keinen statistisch signifikanten Unterschied gab.

Zusammenfassend zeigten die Endpunkte Änderung des HbA_{1c}-Wertes, Änderung des Körpergewichts sowie die ergänzend dargestellten Morbiditätspunkte Änderung des Nüchternplasmaglukose-Wertes, Zeit im Zielbereich und der Gesamt-Insulinverbrauch keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Insulin icodec in der Endpunktkategorie Morbidität ist nicht belegt.

Sicherheit

Der Zusatznutzen von Insulin icodec in der Endpunktkategorie Sicherheit wurde u. a. anhand schwerer und schwerwiegender UE, UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse sowie kardiovaskulärer UE und prädefinierter UESI (Hypersensitivitätsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Hypoglykämien) untersucht.

Insulin icodec zeigte insgesamt ein adäquates Sicherheitsprofil. Die Raten jeglicher UE und UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse bei Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml waren vergleichbar mit Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml. Schwere UE und SUE – auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse – traten in beiden Studienarmen selten auf (beispielhaft SUE: Insulin icodec vs. Insulin degludec 100 E/ml, n (%): 24 (8,3) vs. 21 (7,2), RR: [95-%KI]: 1,15 [0,66; 2,02], p-Wert: 0,6814). Des Weiteren wurden sehr wenige kardiovaskuläre UE ($\leq 1\%$) und Therapieabbrüche durch UE ($< 1\%$), sowie keine Studienabbrüche durch UE in beiden Studienarmen festgestellt. Bei fast allen häufigen UE (d. h. bei ≥ 10 Patienten) nach SOC und PT wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Im PT Rückenschmerzen gab es einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Behandlung mit Insulin icodec. Es traten nur wenige, unterhalb des Schwellenwerts liegende, häufige schwere UE nach SOC und PT auf. Es gab häufige SUE im SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In beiden Studienarmen erlitten die Patienten keine schweren oder schwerwiegenden Reaktionen an der Injektionsstelle (jegliche Reaktionen an der Injektionsstelle erlitten 1 bzw. 2 Patienten). Hypersensitivitätsreaktionen traten vergleichbar häufig auf. Es bestehen außerdem keine signifikanten Unterschiede bei nicht schweren symptomatischen und schweren Hypoglykämien.

Es gab mehr Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Studienarm mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml als im Vergleichsarm (8 vs. 1 Patienten); dieser Unterschied war statistisch signifikant. Eine zusätzliche Analyse, die auch die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) im EPAR (European Public Assessment Report) beurteilt hat, wurde unter Einbeziehung von SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT (u. a. hypoglykämischer Krampfanfall oder Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie) durchgeführt [8]. Die zusätzliche Analyse ergab 3 weitere Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis mit einer Gesamtverteilung von 9 vs. 3 Patienten (Insulin icodec vs. Vergleichsarm). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-41).

Bei Betrachtung der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie ist festzuhalten, dass nicht alle Patienten notärztlich oder im Krankenhaus behandelt wurden. Die Hypoglykämien dieser Patienten wurden z. B. auf Grund von Bewusstlosigkeit oder eingetrübtem Bewusstsein als SUE eingestuft, konnten aber durch die Hilfe Angehöriger oder von Arbeitskollegen gelöst werden. Bei einem Patienten war es unwahrscheinlich, dass ein Zusammenhang mit Insulin icodec und der schwerwiegenden Hypoglykämie bestand, da diese 1 Monat nach Absetzen von Insulin icodec auftrat. Des Weiteren traten einige Hypoglykämien im Zusammenhang mit externen Faktoren wie z. B. körperliche Anstrengung, gastrointestinale Infektion und ausgelassenen Mahlzeiten auf [5]. Darüber hinaus führten die schwerwiegenden Hypoglykämien nicht zum Therapieabbruch (siehe Abbildung 4-7, CSR-Tabelle 14.3.1.18 [5]).

Die numerisch unterschiedliche Anzahl an Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Studienarm mit Insulin icodec gegenüber dem Vergleichsarm ist womöglich auch auf die fehlenden Erfahrungswerte bei der Titration der Insulindosen für Patienten mit T1DM zurückzuführen. Insulin icodec wurde primär für Patienten mit T2DM entwickelt, allerdings wurde eine wirksame und sichere Anwendung auch bei Patienten mit T1DM angenommen, sodass auf eine Studie zur Dosisfindung bei Patienten mit T1DM für die Zulassung verzichtet wurde. ONWARDS 6 ist somit die erste multizentrische, internationale klinische Studie, in der ein 1 × wöchentlich zu verabreichendes Basalinsulin bei Erwachsenen mit T1DM eingesetzt wurde, um die Wirksamkeit und Sicherheit über einen ausreichend langen Zeitraum zu untersuchen. In der Studienplanung der ONWARDS 6 wurde deswegen ein standardisierter, auf FPG-Werten basierender und in der Retrospektive möglicherweise zu intensiver Titrationsalgorithmus gewählt, um eine bestmögliche Senkung des HbA_{1c}-Wertes zu erzielen und hyperglykämischen Stoffwechsellentgleisungen – v. a. Ketoazidosen – vorzubeugen. Der einzige Fall einer SUE, die als Ketoazidose kategorisiert wurde, wurde bei einem Patienten im Studienarm mit Insulin icodec beobachtet, bei dem die Behandlung mit Insulin icodec bereits mehr als einen Monat zurücklag. Rückblickend kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Titrationsalgorithmus in ONWARDS 6 zum Nachteil von Insulin icodec gewählt wurde.

Demgegenüber hatten die Patienten im Vergleichsarm bereits jahrelange Erfahrungen mit der Titration und der Anwendung von 1 bis 2 × täglich zu verabreichenden Basalinsulinen. Insbesondere die Patienten, die Insulin degludec 100 E/ml vor Studienbeginn und während der Studie erhielten (Anteil ca. 40 %), hatten bereits Erfahrungen mit dem angewendeten Insulin und dem Verhalten bei Sondersituationen (wie körperliche Aktivität, Fastenperioden). Entsprechend war im Vergleichsarm mit weniger Hypoglykämien zu rechnen als im Studienarm mit Insulin icodec.

In der Praxis wird im Rahmen der Therapieindividualisierung üblicherweise ein patientenindividuell angepasster Titrationsalgorithmus, bei den meisten Patienten mit T1DM unter Zuhilfenahme eines CGM-Gerätes (Continuous Glucose Monitoring), angewendet. Kleinere Titrationsschritte (10 E anstelle von 20 E pro Woche), längere Titrationsintervalle (Titration alle 4 Wochen anstelle von jeder Woche), um das Erreichen eines Steady-State abzuwarten, oder auch eine Anpassung des Bolusinsulins, könnten im klinischen Praxisalltag das Auftreten von Hypoglykämien reduzieren. Vor diesem Hintergrund ist im Therapiealltag bei der Behandlung Erwachsener mit T1DM mit Insulin icodec mit einer niedrigeren Anzahl von Hypoglykämien zu rechnen. Es kann davon ausgegangen werden, dass Insulin icodec ein adäquates Sicherheitsprofil bei Patienten mit T1DM besitzt, was durch die EMA-Zulassung unterstützt wird.

Insulin icodec kann aufgrund der vorliegenden Daten und unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte mit einem adäquaten Sicherheitsprofil in der Behandlung Erwachsener mit T1DM eingesetzt werden. Ein Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Sicherheit ist nicht belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Gemäß S3-Leitlinie der DDG [3] ist ein zentrales Ziel der Therapie von T1DM, das Risiko diabetesassoziierter Komplikationen vorwiegend durch eine geeignete Blutzuckerkontrolle zu minimieren. Trotz vieler verfügbarer Therapieoptionen zur Insulinsubstitution und strukturierter Diabetesbetreuungsmaßnahmen erreicht ein Teil der Patienten mit T1DM nicht die patientenindividuell festgelegten Blutzuckerzielwerte. Dies erhöht langfristig das Risiko für das Auftreten bzw. die Verschlimmerung diabetesassoziierter Komplikationen und kann auch die Lebenserwartung vermindern. Die Gründe für die unzureichende Blutzuckerkontrolle sind vielfältig. Beispielsweise spielen Faktoren wie die Häufigkeit von Insulininjektionen, Angst vor Hypoglykämien und/oder Gewichtszunahme sowie die Komplexität der Therapie mit multiplen Injektionen eine wichtige Rolle. Diese können die Therapieadhärenz und -persistenz negativ beeinflussen.

Hinsichtlich T1DM stellt Insulin icodec für einen Teil der Patienten – insbesondere die zu hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen neigen – eine vorteilhafte Therapieoption dar. Der therapeutische Bedarf ergibt sich hauptsächlich aus den folgenden 3 Aspekten (siehe auch Modul 3 C):

- Vereinfachung der komplexen Behandlung und Reduktion der Belastung bedingt durch tägliche Basalinsulininjektionen,
- Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung,
- Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle zur Reduktion des Risikos für diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie ONWARDS 6. Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation sowie das Studiendesign und die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie legen eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nahe (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Ergebnisse der Sicherheits- und Morbiditätsendpunkte aus ONWARDS 6 belegen eine grundsätzlich sichere Anwendung und effektive Blutzuckerkontrolle. Die Anzahl an Patienten mit mindestens einer nicht schweren symptomatischen oder schweren Hypoglykämie war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studienarmen. Zudem waren die Zeiten unterhalb der Zielbereiche in beiden Studienarmen vergleichbar niedrig und haben die international empfohlenen Zielwerte nicht überschritten [2]. Es gab statistisch signifikant mehr Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Studienarm mit Insulin icodec. Allerdings zeigte eine zusätzliche Analyse von SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei genauerer Betrachtung konnten die schwerwiegenden Hypoglykämiefälle mit externen Faktoren, wie ausgelassenen Mahlzeiten, in Verbindung gebracht werden [5]. Die Patienten nahmen auch unter der Therapie mit Insulin icodec nicht übermäßig zu, während eine effektive Glucosekontrolle über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet werden konnte. Durch die kontinuierliche Gewährleistung der Insulinversorgung über jeweils eine Woche und die dadurch zu erwartende bessere Blutzuckereinstellung könnte Insulin icodec dazu beitragen, das Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen zu senken. Insulin icodec stellt somit eine sichere und wirksame Therapieoption für einen gewissen Teil der Erwachsenen mit T1DM dar, die durch die Vereinfachung der Insulintherapie die Therapieadhärenz und -persistenz fördern kann.

Unabhängig von den positiven Ergebnissen aus ONWARDS 6 können Patienten mit T1DM durch die einzigartigen Eigenschaften von Insulin icodec nachhaltige medizinische Vorteile erfahren. Mit der 1 × wöchentlichen Gabe reduziert Insulin icodec maßgeblich die Injektionshäufigkeit des Basalinsulins von bisher mindestens 365 auf 52 Injektionen pro Jahr und vermindert so die Belastung durch die Insulintherapie. Durch diese verringerte Anzahl an meist bedtime verabreichten Basalinsulin-Injektionen reduziert sich die Therapiekomplexität. Damit wird die Therapieadhärenz und -persistenz gefördert.

Zusammenfassend deckt Insulin icodec alle 3 Aspekte des therapeutischen Bedarfs ab und bietet so für einen Teil der Patienten maßgebliche medizinische Vorteile (beispielsweise für Patienten, die zu hyperglykämischen Stoffwechsellentgleisungen neigen). In der Gesamtbetrachtung ist für Insulin icodec in der Behandlung von Erwachsenen mit T1DM **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Insulin icodec wurde von der Europäischen Kommission (EC: European Commission) am 17.05.2024 zur Behandlung des Diabetes mellitus zugelassen [9]. Das vorliegende Dossier beschreibt den Zusatznutzen von Insulin icodec bei der Therapie von Erwachsenen mit T1DM.

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Insulin icodec ist mit der Zulassung durch die EC bereits nachgewiesen.

Im vorliegenden Modul wird folgende Fragestellung beantwortet:

Was ist der Zusatznutzen von Insulin icodec in der zugelassenen Dosierung zur Behandlung von Erwachsenen mit T1DM im Vergleich zur zVT?

Als zVT wurden vom G-BA Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) benannt [1].

Im Folgenden werden die einzelnen Komponenten der Fragestellung anhand des PICOS-Schemas (Population, Intervention, Comparator [Vergleichstherapie], Outcome [Endpunkte], Study Design [Studiendesign]) beschrieben.

Patientenpopulation

Die zu untersuchende Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit T1DM. Im Kontext der Kodierungen A und B des vorliegenden Dossiers, werden Erwachsene mit T1DM auch als Population c bezeichnet.

Intervention

Laut Fachinformation ist Insulin icodec zur Behandlung von T1DM bei Patienten, die zuvor bereits mit Insulin behandelt wurden, in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin zu verabreichen [9] und somit im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie mit Insulin (ICT, Intensified Conventional Therapy) anzuwenden. Insulin icodec wird 1 × wöchentlich subkutan injiziert. Für Insulin-naive Patienten mit neu diagnostiziertem T1DM liegen keine Daten vor.

Die erste 1 × wöchentlich verabreichte Dosis Insulin icodec (in E) sollte am Tag nach der letzten 1 × oder 2 × täglich verabreichten Dosis Basalinsulin gegeben werden.

Bei der Umstellung von Patienten von 1 × oder 2 × täglich verabreichtem Basalinsulin entspricht die empfohlene Dosis von Insulin icodec der täglichen Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 7 und dann multipliziert mit 1,5 (Aufsättigungsdosis von 50 % Insulin icodec), gerundet auf die nächsten 10 E.

Die einmalige Aufsättigungsdosis darf ab der 2. Injektion nicht mehr gegeben werden. Die zweite 1 × wöchentlich verabreichte Dosis Insulin icodec entspricht der täglichen Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 7.

Die dritte 1 × wöchentlich verabreichte Dosis sowie die nachfolgenden Dosen sollten auf den Stoffwechselbedürfnissen des Patienten, den Ergebnissen der Blutzuckermessung und dem Ziel der Blutzuckereinstellung basieren, bis der gewünschte Nüchternplasmaglucoese-Spiegel erreicht ist. Anpassungen der Dosis sollten basierend auf den selbst gemessenen Nüchternplasmaglucoese-Werten am Tag der Titration und den beiden vorherigen Tagen vorgenommen werden.

Während der Umstellung und in den darauffolgenden Wochen wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers empfohlen. Dosis und Zeitpunkt der Gabe gleichzeitig angewendeter Bolusinsulinpräparate müssen eventuell angepasst werden.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Auswahl von Studien, die in die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec einbezogen werden, wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer, der Publikationstyp und Sprache (siehe Tabelle 4-3) definiert.

Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene mit T1DM	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	Insulin icodec entsprechend der Fachinformation	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3	Humaninsulin oder Insulinanaloge (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)	A3	Andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkt	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
Studientyp	E5	RCT	A5	Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	Behandlungsdauer mit Insulin icodec mindestens 24 Wochen	A6	Andere Studiendauer als E6
Publikationstyp	E7	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	A7	Anderer Publikationstyp als E7
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Andere Sprache als E8

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomized Controlled Trial; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus

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 4.3.1.4, 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 02.06.2024 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Für die Suche nach RCT wurde ein modifizierter validierter RCT-Filter angewendet [10]. Eine Beschränkung bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung wurde nicht vorgenommen.

Es wurde allgemein nach RCT mit Insulin icodec als Intervention gesucht. Anschließend wurden Titel und Abstracts bzw. Volltexte anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-3 beurteilt. Die Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-A gelistet. Alle Dokumente konnten durch Titel oder Abstract ein- bzw. ausgeschlossen werden. Eine Volltext-Sichtung von Publikationen fand nicht statt. Eine Liste zu ausgeschlossenen Publikationen nach Volltext-Sichtung liegt nicht vor und befindet sich nicht in Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche in Studienregistern erfolgte am 26.07.2024 in den folgenden Registern:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov)
- European Union Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization [WHO]: <https://trialsearch.who.int/Default.aspx>)

Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-B gelistet; eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

Falls bei der bibliografischen Literaturrecherche oder bei der Suche in Studienregistern Studien identifiziert wurden, die für die Beurteilung des Zusatznutzens von Insulin icodec relevant sind, wurde im Clinical Data Portal der European Medicines Agency (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach ergänzenden Einträgen und Ergebnisberichten gesucht. Die Suche im Clinical Data Portal der EMA und im AMIS wurde am 20.07.2024 durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 20.07.2024 wurde die Internetseite des G-BA nach dem Namen der pivotalen Studie (ONWARDS 6) und nach dem Wirkstoff Insulin icodec durchsucht, um mögliche weitere Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen zu finden.

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sowohl die bibliographische Literaturrecherche als auch die Suche in den Studienregistern wurden nach dem 4-Augen-Prinzip von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung und anschließende Selektion der Suchergebnisse wurde anhand der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen. Im Falle abweichender Ergebnisse der beiden Gutachter wurden diese diskutiert und zu Konsens geführt.

Zunächst wurden Titel und Abstracts von Studien beurteilt und anschließend ein- oder ausgeschlossen. Danach wurden die Volltexte der nicht ausgeschlossenen Studien gesichtet. Alle Dokumente der bibliographischen Literaturrecherche konnten durch Titel oder Abstract ein- bzw. ausgeschlossen werden. Eine Liste zu ausgeschlossenen Publikationen nach Volltext-Sichtung liegt nicht vor und befindet sich nicht in Anhang 4-C. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Suche in den Studienregistern befindet sich in Anhang 4-D.

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.

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchgeführt. Die Bewertung erfolgt im Rahmen der Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte (Abschnitt 4.3.1.3) sowie bei der Beurteilung der Aussagekraft (Abschnitt 4.4.1).

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 4.3.1.4, 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.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen ONWARDS 6 sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E dokumentiert. Es wird ausschließlich diese RCT für die Nutzenbewertung von Insulin icodec herangezogen. Somit erfolgte die Bewertung entsprechend den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials) sowie dem CONSORT-Flow-Chart (Abbildung 4-7).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.4 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.

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.

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In der für die Nutzenbewertung von Insulin icodec bei Erwachsenen mit T1DM relevanten ONWARDS 6 wurden die folgenden Patientencharakteristika zu Baseline erhoben, die für die Nutzenbewertung als relevant erachtet und im vorliegenden Modul dargestellt werden.

Die Darstellung der Patientencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

Demographische Charakteristika

- Alter in Jahren (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne)
- Alterskategorien bei Randomisierung in Jahren (≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (asiatisch, afrikanisch, kaukasisch, nicht kaukasisch, keine Angabe)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, keine Angabe)
- Geographische Region (Asien [Indien, Japan], Europa [Deutschland, Italien, Niederlande, Österreich, Spanien, Russland], Nordamerika [USA, Kanada])
- Land (Deutschland, Großbritannien, Italien, Indien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Russland, Spanien, Türkei, USA)

Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen

- Diabetesdauer in Jahren (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne)
- HbA_{1c}-Wert in % bei Randomisierung (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne)

- HbA_{1c}-Kategorie bei Randomisierung ($\leq 8,5\%$, $> 8,5\%$)
- Nüchternplasmaglucoese (Fasting Plasma Glucose [FPG]) in mg/dl und mmol/l (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne)
- Körpergewicht in kg (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne)
- Body-Mass-Index (BMI) in kg/m² (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne)
- Raucherstatus (aktuell rauchend, früher geraucht, nie geraucht)

Behandlungscharakteristika

- Behandlungsdauer in Tagen (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne)
- Beobachtungsdauer in Tagen (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne)

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung eingeschlossener Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte werden nachfolgend beschrieben. Es werden nur diejenigen Endpunkte betrachtet, zu denen in den eingeschlossenen Studien Ergebnisse berichtet wurden.

Gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 umfassen patientenrelevante therapeutische Effekte insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, die Verringerung von Nebenwirkungen sowie die Verbesserung der Lebensqualität.

Eine Übersicht patientenrelevanter Endpunkte befindet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension bzw. Endpunkt
Mortalität
<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Todesfälle¹
Morbidität
<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Wertes • Änderung des Körpergewichts
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Nicht erhoben
Sicherheit
<ul style="list-style-type: none"> • UE-Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Schwere UE ○ SUE ○ Therapieabbrüche aufgrund von UE ○ Studienabbrüche aufgrund von UE ○ Jegliche UE, schwere UE, und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse
<ul style="list-style-type: none"> • Häufige UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Schwere UE ○ SUE ○ Therapieabbrüche aufgrund von UE ○ Studienabbrüche aufgrund von UE
<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre UE² <ul style="list-style-type: none"> ○ Akutes Koronarsyndrom ○ Zerebrovaskuläre Ereignisse ○ Herzinfarkt
<ul style="list-style-type: none"> • UESI <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypersensitivitätsreaktionen <ul style="list-style-type: none"> - Jegliche Hypersensitivitätsreaktionen - Schwere Hypersensitivitätsreaktionen - Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen ○ Reaktionen an der Injektionsstelle <ul style="list-style-type: none"> - Jegliche Reaktionen an der Injektionsstelle - Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle - Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle ○ Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none"> - Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)³ - Schwere Hypoglykämien - Schwerwiegende Hypoglykämien⁴

Nutzendimension bzw. Endpunkt
<p>1: Ergänzend wurden auch kardiovaskuläre Todesfälle erhoben, deren Ereignisse der Bewertung durch ein EAC unterlagen.</p> <p>2: Unterlagen der Bewertung durch ein EAC.</p> <p>3: Die Auswertung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien erfolgte in der G-BA-konformen Operationalisierung. Im Hinblick auf Angaben der Fachinformation und Publikationen können Unsicherheiten bei der Datenerhebung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien nicht ausgeschlossen werden. Daher wurde zur umfassenderen Darstellung eine zusätzliche Analyse durchgeführt, die die Anzahl der Patienten mit mindestens einer – in Anlehnung an die Klassifikation der ADA [2] – klinisch signifikanten Hypoglykämie erfasst (basierend auf einem Blutglucose-Wert von < 3,0 mmol/l [54 mg/dl] [2]).</p> <p>4: Eine zusätzliche Analyse wurde durchgeführt, um SUE zu erfassen, die mit einer breiteren Auswahl an Hypoglykämie-assoziierten PT im Zusammenhang stehen. Hierzu wurden die folgenden PT verwendet: Glykopenie, Hypoglykämie, hypoglykämischer Krampfanfall, Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie, hypoglykämische Enzephalopathie, hypoglykämisches Koma, hypoglykämischer Schock, Hypoglykämie nicht wahrgenommen, Neuroglykopenie, postprandiale Hypoglykämie.</p> <p>ADA: American Diabetes Association; EAC: Event Adjudication Committee; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A1c; PG: Plasmaglucoese; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse</p>

Weiterhin werden zur Interpretation der Ergebnisse die Änderung des Nüchternplasmaglucoese-Wertes, der Insulinverbrauch sowie die Zeit im Zielbereich (TIR: Time in Target Range) ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Operationalisierung

Die Mortalität wurde in der ONWARDS 6 nicht als gesonderter Endpunkt erhoben. Die Anzahl der Todesfälle während der Studie wurde im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE) erfasst und war operationalisiert als jegliches UE, das zum Tod des Patienten führte. Jeder aufgetretene Todesfall wurde dem Event Adjudication Committee (EAC) zur Bestätigung vorgelegt – darunter fielen auch kardiovaskuläre Todesfälle und Todesfälle unbekannter Ursache. Die Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung von UE als Anzahl der Patienten erfasst, die gemäß der Einschätzung des EAC während des gesamten Studienzeitraums (In-Trial-Beobachtungszeitraum; umfasst den Zeitraum der randomisierten Behandlung bis Woche 52 zuzüglich des Follow-Up-Zeitraums bis Woche 57) verstorben waren. Zu den EAC-bestätigten kardiovaskulären Todesfällen zählen Todesfälle aufgrund der folgenden Beispiele:

- akuter Myokardinfarkt,
- plötzlicher Herztod,
- Herzinfarkt,

- kardiovaskulärer Eingriff,
- kardiovaskuläre Blutung,
- Schlaganfall.

Patientenrelevanz

Die Mortalität und auch die kardiovaskulären Todesfälle sind gemäß AM-NutzenV uneingeschränkt patientenrelevant.

Validität

Die Erhebung der Mortalität ist uneingeschränkt valide.

4.2.5.2.2 Morbidität

Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Operationalisierung

Für den Endpunkt Änderung des HbA_{1c}-Wertes wird die geschätzte Mittelwertdifferenz der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von der Randomisierung (Baseline, Woche 0) bis zum Ende der Behandlungsphase (Woche 52) tabellarisch dargestellt. Ergänzend wird die Änderung des HbA_{1c}-Wertes in Prozent gegenüber Baseline im zeitlichen Verlauf der gesamten Studie graphisch dargestellt. Die HbA_{1c}-Werte wurden aus Blutproben bestimmt, die im Zentrallabor analysiert wurden. Die Blutproben wurden bei den Visiten zu Woche 0 (Baseline), 10, 18, 26 und 52 (Ende der Behandlungsphase) entnommen. Bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden Blutproben zu Woche 26 und 52 entnommen.

Die Auswertung bezieht sich auf dem Full Analysis Set (FAS) und basiert auf dem In-Trial-Beobachtungszeitraum, welcher den längsten Beobachtungszeitraum umfasst.

Zusätzlich sind die Messungen weiterer Blutzuckerwerte wie die Zeit im Zielbereich (3,9 bis 10 mmol/l bzw. 70 bis 180 mg/dl) und die Nüchternplasmaglucose ergänzende Kriterien bei der Beurteilung der Blutzuckereinstellung. Zudem wurde der Insulinverbrauch als eigenständiger Messparameter erfasst (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Patientenrelevanz

Die Messung und Kontrolle des Blutzuckerspiegels sind zentrale Bestandteile in der Therapie des T1DM. Im vorliegenden Dossier wird die langfristige Blutzuckerkontrolle über die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes dargestellt. Von den obengenannten Messparametern des Glucosestoffwechsels ist ausschließlich der HbA_{1c}-Wert patientenrelevant und wird daher näher beschrieben.

Die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, gemessen mittels HbA_{1c}-Wert, ist laut S3-Leitlinie ein spezifisches Ziel der Behandlung des T1DM. Der HbA_{1c}-Wert ist ein Langzeitmaß für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel über mehrere Monate. Die S3-Leitlinie empfiehlt zudem, Menschen mit T1DM das Glucosemonitoring mittels CGM-Gerät anzubieten [3].

Die S3-Leitlinie empfiehlt, zur Therapiesteuerung konkrete Glucosezielwerte zu vereinbaren. Bei der Vereinbarung individueller HbA_{1c}-Zielwerte sind u. a. folgende Faktoren zu berücksichtigen [3]:

- Risiko für Hypo- und Hyperglykämien und deren Folgen,
- erwartbare Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Akut- und Folgekomplikationen,
- Patientenpräferenz und Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz,
- Bestehende diabetesassoziierte Folgeerkrankungen oder Komorbiditäten,
- Alter und Lebenserwartung,
- Erkrankungsdauer.

Empfohlene HbA_{1c}-Zielwerte für Erwachsene mit T1DM sind dabei [3]:

- so lange keine problematischen Hypoglykämien auftreten: $\leq 7,5\%$ (≤ 58 mmol/mol),
- falls ein niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht: $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol),
- falls die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, gehäuft schwere Hypoglykämien aufgetreten sind, extensive Komorbiditäten oder fortgeschrittene makrovaskuläre Komorbiditäten vorliegen: $< 8,5\%$ (69 mmol/mol).

Neben dem spezifischen Ziel einer verbesserten Blutzuckerkontrolle ist das übergeordnete Therapieziel die Senkung der Mortalität bei Patienten mit T1DM.

Die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle gemessen anhand des HbA_{1c}-Wertes stellt damit gemäß den zuvor beschriebenen Therapieempfehlungen für Patienten mit T1DM eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt gemäß AM-NutzenV zu bewerten.

Darüber hinaus ist der HbA_{1c}-Wert ein validierter Surrogatparameter zur Bestimmung des Blutzuckerspiegels und als prädiktiver Faktor für das Auftreten von Langzeitkomplikationen belegt [11].

Validität

Der Endpunkt Änderung des HbA_{1c}-Wertes wurde anhand objektiver Methoden erhoben und ist somit als valide anzusehen.

Änderung des Körpergewichts

Operationalisierung

Für den Endpunkt Änderung des Körpergewichts wird im vorliegenden Dossier die geschätzte Mittelwertdifferenz der Änderung des Körpergewichts von der Randomisierung (Baseline; Woche 0) bis zum Ende der Behandlungsphase (Woche 52) dargestellt. Die Studienteilnehmer trugen leichte Kleidung und keine Schuhe bei der Bestimmung des Körpergewichts. Das Körpergewicht wurde auf eine Dezimalstelle genau erfasst und zu den Visiten zu Woche 0, 14, 26 und 52 bestimmt. Bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurde das Körpergewicht zu Woche 52 bestimmt.

Patientenrelevanz

Ein erheblicher Anteil der Menschen mit T1DM ist übergewichtig [3]. Darüber hinaus erhöht eine Insulintherapie bei Patienten mit T1DM das Risiko einer Gewichtszunahme und damit das Risiko für die Entwicklung oder Verschlechterung von kardiovaskulären Erkrankungen und diabetesassoziierten Komplikationen. Weitere Gewichtszunahmen können außerdem dazu führen, dass in einigen Patientengruppen bewusst Insulininjektionen ausgelassen werden. Insbesondere junge Frauen mit T1DM lassen aus Angst vor einer Gewichtszunahme oft Insulininjektionen aus. Daher geht eine Gewichtsreduktion bzw. die Vermeidung einer übermäßigen Gewichtszunahme – insbesondere im Rahmen einer Insulintherapie – für Patienten mit T1DM mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes einher. Die Änderung des Körpergewichts ist daher als patientenrelevanter Endpunkt zu bewerten.

Validität

Der Endpunkt Änderung des Körpergewichts wurde anhand objektiver Methoden erhoben und ist somit als valide anzusehen.

4.2.5.2.2.3 Sicherheit

Operationalisierung

Die Endpunktkategorie Sicherheit wird im vorliegenden Dossier durch die Anzahl bzw. den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE dargestellt.

Ein UE war definiert als jegliches unerwartete medizinisches Ereignis (einschließlich abnormaler Laborwerte, Symptome oder Erkrankungen) bei Studienteilnehmern, die die Studienmedikation erhalten haben, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt gemäß den folgenden Vorgaben eingeschätzt:

- Mild: Ein Ereignis, das vom Studienteilnehmer leicht toleriert werden kann, nur minimale Beschwerden verursacht und nicht die täglichen Aktivitäten beeinträchtigt.
- Moderat: Ein Ereignis, das Beschwerden verursacht und den normalen Alltag beeinträchtigt.

- Schwer: Ein Ereignis, das normale Alltagsaktivitäten verhindert.

Ein UE wurde als schwerwiegendes UE (SUE) eingestuft, sofern es:

- zum Tode führte (durch ein EAC bewertet),
- lebensbedrohlich war,
- eine Hospitalisierung erforderte oder einen Aufenthalt im Krankenhaus verlängerte,
- zu anhaltender oder erheblicher Behinderung/Invalidität führte,
- eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler war oder
- zu einem bedeutenden medizinischen Ereignis führte.

Kardiovaskuläre UE (mit Bewertung durch ein EAC) waren:

- akutes Koronarsyndrom,
- zerebrovaskuläre Ereignisse oder
- Herzinfarkt.

Die folgenden UE wurden für das vorliegende Dossier als UE von speziellem Interesse (UESI) bezeichnet, da sie laut Studienprotokoll ggf. unter Einschaltung des EAC weiterführend untersucht wurden.

Zu den UESI gehören:

- Hypersensitivitätsreaktionen,
- Reaktionen an der Injektionsstelle oder
- Hypoglykämien (nicht schwere symptomatische Hypoglykämien [PG < 54 mg/dl]⁶, schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien). Zusätzlich wurden SUE mit einer erweiterten Auswahl an Hypoglykämie-assoziierten PT ausgewertet.

⁶ Die Auswertung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien erfolgte in der G-BA-konformen Operationalisierung. Im Hinblick auf Angaben der Fachinformation und Publikationen können Unsicherheiten bei der Datenerhebung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien nicht ausgeschlossen werden. Daher wurde zur umfassenderen Darstellung eine zusätzliche Analyse durchgeführt, die die Anzahl der Patienten mit mindestens einer – in Anlehnung an die Klassifikation der ADA [2] – klinisch signifikanten Hypoglykämie erfasst (basierend auf einem Blutglucose-Wert von < 3,0 mmol/l [54 mg/dl] [2]).

Jegliche und schwere UE sowie SUE wurden entsprechend den Vorgaben des G-BA auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse dargestellt. Dabei wurden für jegliche UE die nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien, für die schweren UE die schweren Hypoglykämien und für die SUE die schwerwiegenden Hypoglykämien, ausgeschlossen.

Alle UE inklusive der SUE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 24.1 als System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert und dokumentiert.

Sofern die Studienmedikation aus Sicherheitsgründen nach Ermessen des Prüfarztes abgesetzt wurde (Therapieabbruch), wurden die Patienten nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern sollten weiterhin die geplanten Visiten einhalten. Beim Studienabbruch erhielt der Patient weder die Studienbehandlung noch nahm er an Visiten teil.

Die UE wurden ab Woche 0 (Randomisierung) fortlaufend von den Prüfarzten und Patienten im Studientagebuch, UE-Dokument, eCRF (electronic Case Report Form) oder CRF (Case Report Form) bis Woche 57 dokumentiert. Bei Studienteilnehmern, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden UE bis Woche 52 dokumentiert. Der behandelnde Prüfarzt war für die korrekte Bewertung, Dokumentation und Aufzeichnung der UE verantwortlich.

SUE wurden in einem UE-Dokument und einem SIF (Safety Information Form) festgehalten.

Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien wurden in einem eCRF erfasst. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden auch in einem eCRF und einem SIF dokumentiert.

Die Auswertung der Hypoglykämien erfolgte anhand G-BA-konformer Operationalisierungen [12] und wird im vorliegenden Dossier durch die Anzahl bzw. den Anteil der Patienten mit mindestens einer nicht schweren symptomatischen, schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämie dargestellt.

Die ausgewerteten nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien erfüllten folgende Bedingungen:

- hatten einen durch ein BG-Messgerät bestätigten PG < 54 mg/dl und
- waren von hypoglykämischen Symptomen begleitet.

Die schweren Hypoglykämien waren wie folgt definiert:

- erforderten die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glucagon oder Glucose i. v.,
- waren lebensbedrohlich,
- führten zu einem Krankenhausaufenthalt oder

- waren durch schwere neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet.

Die schwerwiegenden Hypoglykämien wurden in der Studie entsprechend der SUE-Kriterien als SUE erfasst.

Patientenrelevanz

Die UE sind gemäß AM-NutzenV uneingeschränkt patientenrelevant.

Validität

Die Erfassung von UE in der Endpunktkategorie Sicherheit ist im Allgemeinen valide. Möglicherweise bestehen jedoch Einschränkungen bei der Einstufung der Schweregrade, da diese vom Prüfarzt bewertet wurden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁷ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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.

Eine Meta-Analyse wird nicht durchgeführt, da im Rahmen des vorliegenden Dossiers nur eine Studie (ONWARDS 6) dargestellt wird.

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.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Sensitivitätsanalysen werden im vorliegenden Dossier nicht durchgeführt, da die Hauptanalysen als robust einzuschätzen sind.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

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 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. 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.

Da keine Subgruppenanalysen präspezifiziert waren, wurden im vorliegenden Dossier folgende Subgruppen post-hoc analysiert (die Einteilung erfolgte gemäß etablierten Standardkategorien für die Indikation):

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Baseline-HbA_{1c}-Wert (≤ 8,5 %, > 8,5 %)
- Geographische Region (Europa, Nordamerika, Asien)
- Abstammung (kaukasisch, nicht kaukasisch)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{15, 16, 17}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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).*

¹⁴ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁵ 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.

¹⁶ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁷ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Mit ONWARDS 6 liegt eine direkt vergleichende Studie vor. Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

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 4.3.1.4 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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ¹	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ² ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ONWARDS-Studienprogramm zur Zulassung					
NN1436-4477 (ONWARDS 1)	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Insulin icodec (OW) + NIAD; Insulin glargin 100 E/ml (OD) + NIAD
NN1436-4478 (ONWARDS 2)	ja	ja	abgeschlossen	31 Wochen	Insulin icodec (OW) + NIAD; Insulin degludec (OD) + NIAD
NN1436-4479 (ONWARDS 3)	ja	ja	abgeschlossen	31 Wochen	Insulin icodec (OW) + Placebo (OD); Insulin degludec 100 E/ml (OD) + Placebo (OW)
NN1436-4480 (ONWARDS 4)	ja	ja	abgeschlossen	31 Wochen	Insulin icodec (OW) + Insulin aspart (2 – 4 × OD); Insulin glargin 100 E/ml (OD) + Insulin aspart (2 – 4 × OD)
NN1436-4481 (ONWARDS 5)	ja	ja	abgeschlossen	57 Wochen	Insulin icodec (OW; mit DoseGuide); Insulin glargin 100 E/ml (OD) oder Insulin degludec (OD) oder Insulin glargin 300 E/ml (OD)
NN1436-4625 (ONWARDS 6)	ja	ja	abgeschlossen	57 Wochen	Insulin icodec (OW) + Insulin aspart (2 – 4 × OD); Insulin degludec (OD) + Insulin aspart (2 – 4 × OD)
Weitere Zulassungsstudien					
NN1436-4383	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen ³	Insulin icodec (OW) + Placebo (OD) + Metformin ± DDP4-Inhibitor; Insulin glargin (OD) + Placebo (OW) + Metformin ± DDP4-Inhibitor
NN1436-4465	ja	ja	abgeschlossen	23 Wochen	Insulin icodec (OW) in 3 verschiedenen Titrationsalgorithmen (A, B, C), jeweils + Metformin ± DDP4-Inhibitor ± SGLT2-Inhibitor,

Studie ¹	Zu- lassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abge- brochen / laufend)	Studien- dauer ² ggf. Daten- schnitt	Therapiearme
ONWARDS-Studienprogramm zur Zulassung					
					Startdosis 70 E; Insulin glargin (OD), Metformin ± DDP4-Inhibitor ± SGLT2-Inhibitor, Startdosis 10 E
NN1436-4466	ja	ja	abge- schlossen	23 Wochen	Insulin icodec (OW), Switch-Ansatz mit 100 % Sättigungsdosis; Insulin icodec (OW), Switch-Ansatz ohne zusätzliche Dosierung; Insulin glargin 100 E/ml (OD)
NN1436-4314	ja	ja	abge- schlossen	35 Tage ³	Insulin icodec + Placebo; Insulin degludec + Placebo
NN1436-4225	ja	ja	abge- schlossen	16 bis 24 Wochen	Insulin icodec gefolgt von Insulin glargin 100 E/ml; Insulin glargin 100 E/ml gefolgt von Insulin icodec
NN1436-4422	ja	ja	abge- schlossen	16 bis 28 Wochen	Insulin icodec, gefolgt von Insulin glargin 100 E/ml; Insulin glargin 100 E/ml gefolgt von Insulin icodec
NN1436-4462	ja	ja	abge- schlossen	3 bis 6 Monate	Insulin icodec gefolgt von Insulin glargin; Insulin glargin gefolgt von Insulin icodec
Weitere Studien					
NN1535-4359	ja	ja	abge- schlossen	19 bis 23 Wochen ³	Semaglutid 0,5 mg + Insulin icodec 175 E; Semaglutid 0,5 mg; Insulin icodec 175 E
NN1436-4057	nein	ja	abge- schlossen	35 Tage ²	Insulin icodec + Placebo, Insulin degludec + Placebo
NN1436-3955	nein	ja	abge- schlossen	37 Tage ³	Insulin icodec 4,2 mM, Placebo; Natriumchlorid 0,9 %; Insulin glargin
NN1436-7724	nein	ja	laufend	ca. 37 Wochen	Insulin icodec (OW) ± NIAD; Insulin glargin 100 E/ml (OD) ± NIAD
<p>1: In den aufgelisteten Studien zu Insulin icodec wurden insgesamt 9,4 % der Patienten in deutschen Studienzentren rekrutiert (siehe Anhang 4-G, Tabelle 3.1).</p> <p>2: Angabe der geplanten Studiendauer. Sofern die Studiendauer nicht angegeben war, wurde die Behandlungsdauer herangezogen.</p> <p>3: Geplante Behandlungsdauer.</p> <p>E: Einheiten; OD: 1 × täglich; OW: 1 × wöchentlich; NIAD: Nicht-Insulin-Antidiabetika</p>					

Insgesamt beträgt der Anteil der in deutschen Studienzentren rekrutierten Patienten in den in Tabelle 4-5 aufgelisteten Studien zu Insulin icodec 9,4 % (siehe Anhang 4-G, Tabelle 3.1).

Bei den im Common Technical Document (CTD) Abschnitt 2.5 auch genannten Studien NN1436-4226, NN1436-4569, NN1436-4570, NN1436-4571 und NN1436-4572 handelt es sich nicht um RCT. Bei folgenden weiteren Studien, für die Novo Nordisk Sponsor ist, handelt es sich ebenfalls nicht um RCT: NN1436-4888, NN1436-4909, NN1436-4910 und NN1436-7615. Die Nicht-RCT sind nicht in Tabelle 4-5 aufgeführt und nicht für die Nutzenbewertung von Insulin icodec relevant.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-5 haben den Stand 20.07.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ONWARDS-Studienprogramm zur Zulassung	
NN1436-4477 (ONWARDS 1)	A1 (nicht T1DM)
NN1436-4478 (ONWARDS 2)	A1 (nicht T1DM)
NN1436-4479 (ONWARDS 3)	A1 (nicht T1DM)
NN1436-4480 (ONWARDS 4)	A1 (nicht T1DM)
NN1436-4481 (ONWARDS 5)	A1 (nicht T1DM)
Weitere Zulassungsstudien	
NN1436-4383	A1 (nicht T1DM)
NN1436-4465	A1 (nicht T1DM)
NN1436-4466	A1 (nicht T1DM)
NN1436-4314	A1 (nicht T1DM)
NN1436-4225	A6 (Crossoverstudie, Behandlungsdauer mit Insulin icodec 8 Wochen, d. h. < 24 Wochen)
NN1436-4422	A6 (Crossoverstudie, Behandlungsdauer mit Insulin icodec 8 Wochen, d. h. < 24 Wochen)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN1436-4462	A1 (nicht T1DM)
Weitere Studien	
NN1535-4359	A1 (nicht T1DM)
NN1436-4057	A1 (nicht T1DM)
NN1436-3955	A6 (< 24 Wochen)
NN1436-7615	A5 (keine RCT)
NN1436-7724	A1 (nicht T1DM)
A: Ausschlusskriterium; DPP4: Dipeptidyl-Peptidase-4; E: Einschlusskriterium; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; RCT: Randomized Controlled Trial; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

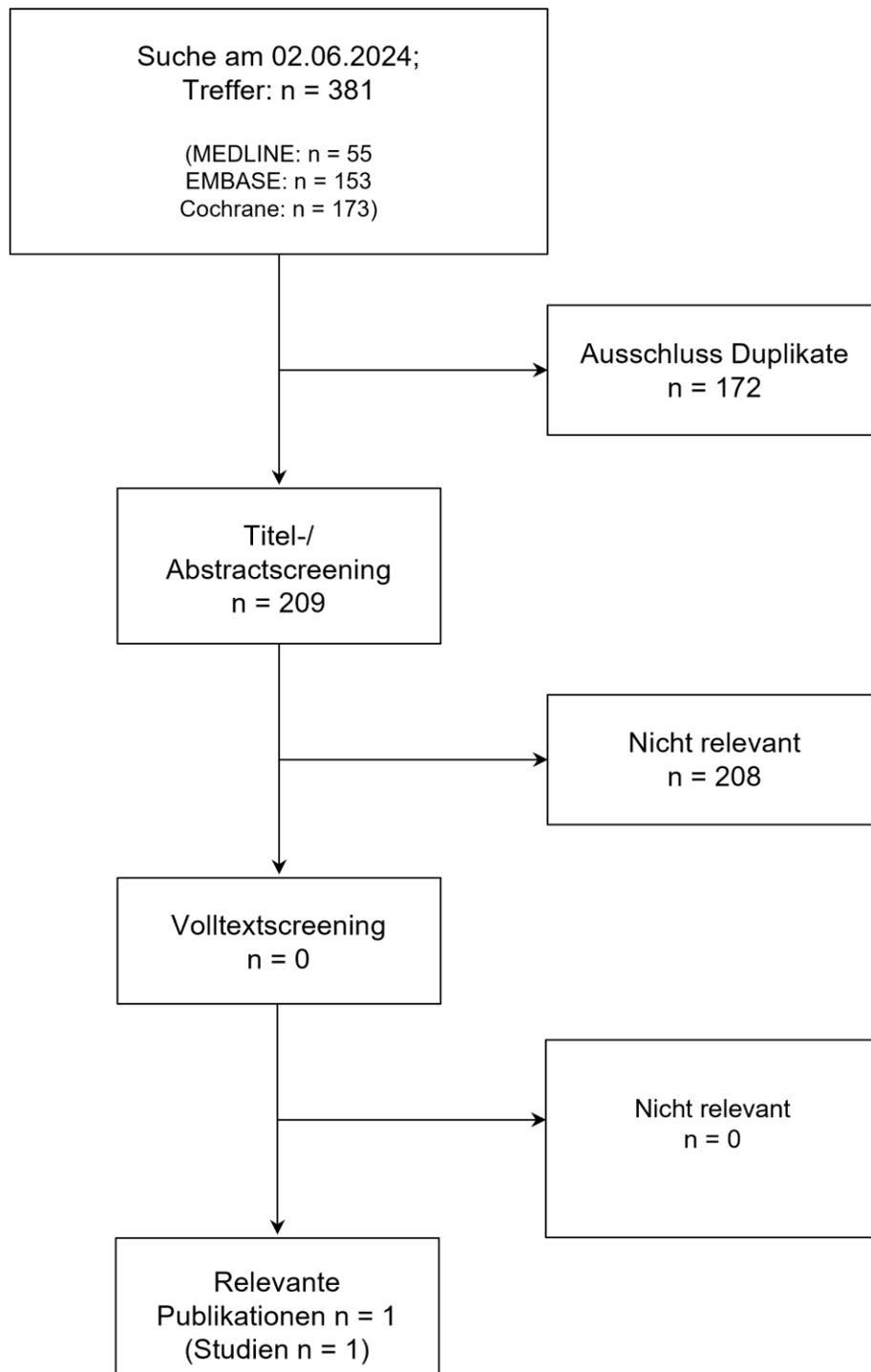


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien am 02.06.2024 hat insgesamt 381 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane ergeben. Hiervon wurden 172 Treffer als Duplikate identifiziert. 208 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Sofern Studien-Identifizierer oder Akronyme in den Titeln oder Abstracts Studien zugeordnet werden konnten, die bereits im Abschnitt 4.3.1.1.1 ausgeschlossen wurden, wurden diese Publikationen hier direkt ausgeschlossen.

Die eine verbliebene Publikation [4] konnte entsprechend Abstract NN1436-4652 (ONWARDS 6) von Novo Nordisk zugeordnet werden; ein Volltextscreening war nicht notwendig. Die Publikation wird eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
NN1436-4652 (ONWARDS 6)	clinicaltrials.gov [5] EU-CTR [13] WHO ICTRP [14-16]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU: Europäische Union; EU-CTR: EU Clinical Trials Register;
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Suche nach RCT mit Insulin icodec in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken wurde am 26.07.2024 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend, die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab keine Treffer.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die letzte Suche nach relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA wurde am 20.07.2024 durchgeführt.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ONWARDS 6	ja	ja	nein	ja [5]	ja [13-18]	Ja [4]

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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ON-WARDS 6	RCT, randomisiert, aktiv kontrolliert, parallel, offen, multizentrisch, multinational, Treat-to-Target, Phase 3a	Erwachsene mit T1DM	Randomisierung 1:1 Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml (n = 290) Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml (n = 292)	Gesamtstudiendauer: Ca. 59 Wochen <ul style="list-style-type: none"> • Screening (2 Wochen) • Behandlungsphase (randomisiert): <ul style="list-style-type: none"> ○ Hauptphase: 26 Wochen ○ Extensionsphase: 26 Wochen • Follow-Up: ca. 5 Wochen 	97 Studienzentren in 12 Ländern (Deutschland, GB, Indien, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Russland, Spanien, Türkei, USA) 4/2021 – 12/2023	<p>Primärer Endpunkt der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Wertes <p>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Änderung des Körpergewichts • UE-Gesamtraten, UE nach SOC und PT, UESI • Hypersensitivitätsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hypoglykämien, kardiovaskuläre Ereignisse <p>Ergänzend dargestellte Endpunkte:</p> <p>Änderung des FPG-Wertes, Insulinverbrauch, TIR¹, TAR¹, TBR¹</p>
<p>1: in der kontinuierlichen Glucosemessung</p> <p>FPG: Nüchternplasmaglucoese (Fasting Plasma Glucose); HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A1c; ICT: Intensivierte konventionelle Therapie (Intensified Conventional Therapy); RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; TAR: Zeit oberhalb des Zielbereiches (Time Above Range); TBR: Zeit unterhalb des Zielbereiches (Time Below Range); TIR: Zeit im Zielbereich (Time in Target Range); UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse; USA: United States of America</p>						

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

Studie	Intervention	Kontrolle	Weitere Behandlungscharakteristika																																				
ON-WARDS 6	1 × wöchentlich Insulin icodec + 2 bis 4 × täglich Insulin aspart 100 E/ml	1 × täglich Insulin degludec 100 E/ml + 2 bis 4 × täglich Insulin aspart 100 E/ml	<p>Titrationenalgorithm:</p> <p>Die Startdosis für Insulin icodec wurde wie folgt patientenindividuell ermittelt: Für Patienten, die vor der Randomisierung Insulin glargin 300 E/ml oder 2 × täglich Basalinsulin erhalten haben (unabhängig vom HbA_{1c}-Wert bei Screening) oder Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von < 8 % (64 mmol/mol) bei Screening: Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung × 7 + 50 % der Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung. Für Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von ≥ 8 % (64 mmol/mol) bei Screening: Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung × 7 + 100 % der Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung Anpassungen der Dosis wurden entsprechend folgender Tabelle vorgenommen:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglucose-Werte</th> <th>Dosis-anpassung</th> </tr> <tr> <th>Einheit</th> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> <th>E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">niedrigster SMPG-Wert</td> <td>< 4,4</td> <td>< 80</td> <td>- 20</td> </tr> <tr> <td>4,4 – 7,2</td> <td>80 – 130</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>> 7,2</td> <td>> 130</td> <td>+ 20</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Startdosis für Insulin glargin 100 E/ml wurde anhand der lokal geltenden Fachinformation ermittelt. Anpassungen der Dosis wurden entsprechend der folgenden Tabelle vorgenommen:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglucose-Werte</th> <th>Dosis-anpassung</th> </tr> <tr> <th>Einheit</th> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> <th>E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">niedrigster SMPG-Wert</td> <td>< 4,4</td> <td>< 80</td> <td>- 3</td> </tr> <tr> <td>4,4 – 7,2</td> <td>80 – 130</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>> 7,2</td> <td>> 130</td> <td>+ 3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die individuelle Dosis wurde während der Behandlungsphase basierend auf 3 aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglucose-Werten wöchentlich eintitriert (Umsetzung des Treat-To-Target-Ansatzes zur Optimierung der Blutzuckerkontrolle).</p> <p>Insulindosis: Es gibt kein Maximum oder Minimum der Insulindosen.</p>	3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglucose-Werte			Dosis-anpassung	Einheit	mmol/l	mg/dl	E	niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 20	4,4 – 7,2	80 – 130	0	> 7,2	> 130	+ 20	3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglucose-Werte			Dosis-anpassung	Einheit	mmol/l	mg/dl	E	niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 3	4,4 – 7,2	80 – 130	0	> 7,2	> 130	+ 3
3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglucose-Werte			Dosis-anpassung																																				
Einheit	mmol/l	mg/dl	E																																				
niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 20																																				
	4,4 – 7,2	80 – 130	0																																				
	> 7,2	> 130	+ 20																																				
3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglucose-Werte			Dosis-anpassung																																				
Einheit	mmol/l	mg/dl	E																																				
niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 3																																				
	4,4 – 7,2	80 – 130	0																																				
	> 7,2	> 130	+ 3																																				

Studie	Intervention	Kontrolle	Weitere Behandlungscharakteristika															
			<p>Die Startdosis für Insulin aspart 100 E/ml wurde patientenindividuell angepasst und entsprach der bisherigen, mahlzeitenabhängigen Bolusinsulindosis. Insulin aspart 100 E/ml sollte zu den Hauptmahlzeiten 2 – 4 × pro Tag gespritzt werden.</p> <p>In den ersten 8 Wochen nach Randomisierung sollte Insulin aspart 100 E/ml nur aus Sicherheitsgründen angepasst werden. Danach erfolgte die Dosisanpassung 1 × wöchentlich mit Hilfe des Prüfarztes.</p> <p>Die Titration von Insulin aspart 100 E/ml kann, je nach Einschätzung des Studienarztes, entweder 1 × wöchentlich basierend auf prä-prandialen und bedtime-SMPG-Werten entsprechend dem Algorithmus angepasst werden, oder basierend auf der Kohlenhydratzählung.</p> <p>Die Anpassung der Dosis soll wie folgt auf dem niedrigsten Vor-Mahlzeiten- oder bedtime-SMPG-Wert der letzten Woche vor Titration basieren und entsprechend der darunter folgenden Tabelle vorgenommen werden:</p> <table border="1" data-bbox="852 949 1426 1240"> <thead> <tr> <th colspan="2">Niedrigster SMPG-Wert (Vor-Mahlzeit oder bedtime-Wert)</th> <th>Dosisanpassung</th> </tr> <tr> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> <th>E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 4,4</td> <td>< 80</td> <td>- 1</td> </tr> <tr> <td>4,4 – 7,2</td> <td>80 – 130</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>> 7,2</td> <td>> 130</td> <td>+ 1</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Frühstücksdosis basierend auf den Vor-Mittags-SMPG-Werten • Anpassung der Mittagsdosis basierend auf den Vor-Abendessen-SMPG-Werten • Anpassung der Abendessendosis basierend auf den bedtime-SMPG-Werten <p>Abweichungen vom Titrationsalgorithmus waren mit dokumentierter Begründung durch den Studienarzt möglich. Ziel war die Gewährleistung der Patientensicherheit und der effektiven Blutzuckerkontrolle.</p> <p>Insulindosis: Es gibt kein Maximum oder Minimum der Insulindosen</p> <p>Diabetesbezogene Begleitbehandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bis zum Behandlungsende (Visite 54) ist nur die randomisierte Studienbehandlung erlaubt, es sei denn es bestehen Sicherheitsbedenken seitens des Prüfarztes. • Die diabetesbezogenen Begleitbehandlungen sollen im eCRF separat erfasst werden. 	Niedrigster SMPG-Wert (Vor-Mahlzeit oder bedtime-Wert)		Dosisanpassung	mmol/l	mg/dl	E	< 4,4	< 80	- 1	4,4 – 7,2	80 – 130	0	> 7,2	> 130	+ 1
Niedrigster SMPG-Wert (Vor-Mahlzeit oder bedtime-Wert)		Dosisanpassung																
mmol/l	mg/dl	E																
< 4,4	< 80	- 1																
4,4 – 7,2	80 – 130	0																
> 7,2	> 130	+ 1																

Studie	Intervention	Kontrolle	Weitere Behandlungscharakteristika
			<ul style="list-style-type: none"> • Sofern eine neue Behandlung mit Antidiabetika vor Studienende begonnen wird, soll dies als Änderung der diabetesbezogenen Begleitbehandlung im eCRF dokumentiert werden.
E: Einheit; eCRF: electronic Case Report Form; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin A1c; MW: Mittelwert; SMPG: Self-measured Plasma Glucose; zvT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Charakterisierung der Studienpopulation

Im Folgenden wird die Studienpopulation von ONWARDS 6 charakterisiert.

Demographische Charakteristika

Tabelle 4-12: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienpopulation von ONWARDS 6 (Erwachsene mit T1DM)	ONWARDS 6	
	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml
N	290	292
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
MW (SD)	44,08 (14,07)	44,28 (14,07)
Median (Min; Max)	42,50 (18,00; 82,00)	45,00 (18,00; 79,00)
Alterskategorien bei Randomisierung in Jahren, n (%)		
≥ 18 bis < 65	267 (92)	271 (93)
≥ 65	23 (8)	21 (7)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	165 (57)	172 (59)
Weiblich	125 (43)	120 (41)
Abstammung n (%)		
Asiatisch	51 (18)	72 (25)
Afrikanisch	9 (3)	2 (1)
Kaukasisch	230 (79)	218 (75)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	10 (3)	10 (3)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	280 (97)	282 (97)
Geographische Region, n (%)		
Asien	48 (17)	68 (23)
Europa	136 (47)	139 (48)

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

Studienpopulation von ONWARDS 6 (Erwachsene mit T1DM)	ONWARDS 6	
	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml
N	290	292
Nordamerika	106 (37)	85 (29)
Land, n (%)		
Deutschland	24 (8)	22 (8)
Großbritannien	20 (7)	25 (9)
Italien	17 (6)	18 (6)
Indien	16 (6)	20 (7)
Japan	32 (11)	48 (16)
Kanada	21 (7)	8 (3)
Niederlande	4 (1)	3 (1)
Österreich	10 (3)	5 (2)
Russland	29 (10)	38 (13)
Spanien	16 (6)	13 (4)
Türkei	16 (6)	15 (5)
USA	85 (29)	77 (26)
E: Einheit; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten in der entsprechenden Kategorie; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; USA: United States of America		

Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen

Tabelle 4-13: Krankheitscharakteristika der Studienpopulation aus ONWARDS 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienpopulation von ONWARDS 6 (Erwachsene mit T1DM)	ONWARDS 6	
	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml
N	290	292
Krankheitscharakteristika		
Diabetesdauer (Jahre)		
MW (SD)	20,05 (13,20)	18,98 (12,88)
Median (Min; Max)	18,41 (1,13; 59,57)	16,61 (1,11; 62,46)
HbA _{1c} -Wert in % bei Randomisierung		
MW (SD)	7,59 (0,96)	7,63 (0,93)
Median (Min; Max)	7,50 (5,10; 10,00)	7,60 (5,50; 10,10)
HbA _{1c} -Kategorie in % bei Randomisierung, n (%)		
≤ 8,5	235 (81)	242 (83)
> 8,5	55 (19)	50 (17)
Nüchternplasmaglucose (mg/dl)		
MW (SD)	179,17 (73,86)	172,31 (72,30)
Median (Min; Max)	169,39 (43,25; 441,49)	156,77 (39,64; 499,15)
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)		
MW (SD)	9,94 (4,10)	9,56 (4,01)
Median (Min; Max)	9,40 (2,40; 24,50)	8,70 (2,20; 27,70)
Körpergewicht (kg)		
MW (SD)	78,65 (17,62)	77,10 (16,78)
Median (Min; Max)	77,25 (39,60; 160,30)	75,80 (41,00; 131,60)
BMI (kg/m ²)		
MW (SD)	26,84 (5,03)	26,19 (4,53)
Median (Min; Max)	26,23 (16,55; 46,61)	25,59 (16,21; 40,32)
Raucherstatus, n (%)		
Aktuell rauchend	37 (13)	47 (16)
Früher geraucht	54 (19)	53 (18)
Nie geraucht	199 (69)	192 (66)
BMI: Body-Mass-Index; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin A1c; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus		

Behandlungscharakteristika

Tabelle 4-14: Behandlungscharakteristika der Studienpopulation aus ONWARDS 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienpopulation von ONWARDS 6 (Erwachsene mit T1DM)	ONWARDS 6	
	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml
N	290	292
Behandlungscharakteristika (In-Trial¹)		
Behandlungsdauer (Tage)		
MW (SD)	344,58 (70,99)	353,43 (55,10)
Median (Min, Max)	365,00 (8,00; 402,00)	364,00 (1,00; 387,00)
Beobachtungsdauer (Tage)		
MW (SD)	386,72 (61,04)	391,30 (52,76)
Median (Min, Max)	400,00 (8,00; 461,00)	400,00 (28,00; 428,00)
1: Längster Beobachtungszeitraum, der den Zeitraum der randomisierten Behandlung bis Woche 52 zuzüglich des Follow-Up-Zeitraums bis Woche 57 umfasst. E: Einheit; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Zusammenfassende Beschreibung von ONWARDS 6**Studiendesign und Endpunkte**

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Insulin icodec bei der Behandlung von Erwachsenen mit T1DM wurde die Studie ONWARDS 6 (NN1436-4625) identifiziert und herangezogen (siehe Studienprotokoll [5]).

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multinationale, multizentrische, Treat-To-Target-Studie der Phase 3a. Ziel der Studie war es, die blutzuckersenkende Wirkung des 1 × wöchentlich anzuwendenden Basalinsulins Insulin icodec (Awiqli®) zu untersuchen. In der Studie wurden 582 Erwachsene mit T1DM 1:1 auf 2 Studienarme randomisiert und entweder mit 1 × wöchentlich anzuwendenden Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml oder 1 × täglich anzuwendenden Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml behandelt. Die Studienteilnehmer injizierten sich Insulin aspart 100 E/ml 2 bis 4 × täglich, je nach individuellem Bedarf. Die Studie umfasste laut Studienprotokoll eine 2-wöchige Screeningphase, die der Randomisierung vorgeschaltet war. Darauf folgte eine Behandlungsphase, die sich aus einer Hauptphase (bis zur Woche 26) und einer anschließenden Extensionsphase (bis Woche 52) zusammensetzte. Das abschließende Follow-Up dauerte 5 Wochen. Die Studie hatte eine Gesamtdauer von ca. 59 Wochen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen. Darüber hinaus wurden z. B. folgende sekundäre Endpunkte erhoben: Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes, Zeit im Zielbereich, Hypoglykämien, Insulinverbrauch und Änderung des Körpergewichts.

Grundsätzlich wurden in den oben beschriebenen Zeiträumen alle Endpunkte erhoben. Im vorliegenden Dossier wurden alle Endpunkte bis zum Ende der Extensionsphase (Woche 52) oder des Follow-Ups (Woche 57) und damit für die gesamte Studiendauer analysiert. Die Analyse der Daten basiert auf dem In-Trial-Beobachtungszeitraum, welcher den längsten Beobachtungszeitraum umfasst.

Details zu Patientenzahlen, Dosierungsschemata und den erhobenen Endpunkten der ONWARDS 6 finden sich im Anhang 4-E.

Beschreibung der Studienpopulation aus ONWARDS 6

Die Studienpopulation aus ONWARDS 6 umfasste 582 Patienten. 290 Patienten wurden mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und 292 Patienten mit Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml behandelt. Ca. 74 % der Patienten im Studienarm mit Insulin icodec erhielten zu Beginn der Behandlung die 7-fache Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung und eine zusätzliche Aufsättigungsdosis von 50 % der Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung entsprechend der geltenden Fachinformation. Alle anderen Patienten (ca. 26 %) erhielten eine zusätzliche Aufsättigungsdosis von 100 % der Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung. Grundsätzlich ist erkennbar, dass die Patientencharakteristika zwischen beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen sind. Bei Randomisierung lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 44,01 bzw. 44,21 Jahren; das Alter war also vergleichbar und der Anteil der Patienten in den Alterskategorien > 18 bis < 65 Jahre (92 % vs. 93 %) und ≥ 65 Jahre (7 % vs. 8 %) war in beiden Studienarmen fast identisch. Zudem wurden in beiden Studienarmen nahezu gleich viele Patienten kaukasischer Abstammung analysiert (79 % vs. 75 %). In beiden Studienarmen wurden darüber hinaus gleich viele Patienten aus deutschen Studienzentren rekrutiert (8 %). Nachfolgend wird zur einfacheren Lesbarkeit der Studienarm mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml zuerst genannt, und dann der Studienarm mit Insulin glargin 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml. 57 % bzw. 59 % der Patienten waren männlich. 19 % bzw. 17 % der Patienten hatten einen HbA_{1c}-Wert von > 8,5 %. Das Körpergewicht lag im Mittel bei 78,65 kg und 77,10 kg und der BMI bei 26,84 kg/m² und 26,19 kg/m².

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation aus ONWARDS 6 umfasste zum Großteil Patienten aus Europa und Amerika (ca. 83 % im Studienarm mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und ca. 77 % im Studienarm mit Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml). Des Weiteren setzte sich die Studienpopulation zum Großteil aus Patienten kaukasischer Herkunft zusammen (ca. drei Viertel) und bestand aus einem nennenswerten Anteil an Patienten, die in deutschen Studienzentren rekrutiert wurden. Insgesamt entspricht die Studienpopulation von ONWARDS 6 einer T1DM-Population in Deutschland. Die ausgewerteten Ergebnisse der Studienpopulation werden somit als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

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 4-15: 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			
ONWARDS 6	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ONWARDS 6 ist eine offene, multinationale, randomisierte kontrollierte Studie, bei der die Randomisierungssequenz durch Novo Nordisk mithilfe eines Computerverfahrens generiert wurde. Die Gruppenzuweisung erfolgte über ein Internet-basiertes IWRS-System (Interactive Web-Response-System), was eine angemessene Verdeckung der Randomisierung sicherstellte. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die die Ergebnisse der Studie möglicherweise verzerren könnten. Trotz des offenen Studiendesigns wird daher das Verzerrungspotenzial der Studie insgesamt als niedrig betrachtet.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte – ONWARDS 6
Mortalität
<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Todesfälle¹
Morbidität
<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c} Wertes • Änderung des Körpergewichts
Sicherheit
<ul style="list-style-type: none"> • UE-Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Schwere UE ○ SUE ○ Therapieabbrüche aufgrund von UE ○ Studienabbrüche aufgrund von UE ○ Jegliche UE, schwere UE, und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse
<ul style="list-style-type: none"> • Häufige UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Schwere UE ○ SUE ○ Therapieabbrüche aufgrund von UE ○ Studienabbrüche aufgrund von UE
<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre UE² <ul style="list-style-type: none"> ○ Akutes Koronarsyndrom ○ Zerebrovaskuläre Ereignisse ○ Herzinfarkt
<ul style="list-style-type: none"> • UESI <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypersensitivitätsreaktionen <ul style="list-style-type: none"> - Jegliche Hypersensitivitätsreaktionen - Schwere Hypersensitivitätsreaktionen - Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen ○ Reaktionen an der Injektionsstelle <ul style="list-style-type: none"> - Jegliche Reaktionen an der Injektionsstelle - Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle - Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle ○ Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none"> - Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)³ - Schwere Hypoglykämien - Schwerwiegende Hypoglykämien⁴
1: Ergänzend wird auch der kardiovaskuläre Tod erhoben, dessen Ereignisse der Bewertung durch ein EAC unterlagen.

Endpunkte – ONWARDS 6
Mortalität
<p>2: Unterlagen der Bewertung durch ein EAC</p> <p>3: Die Auswertung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien erfolgte in der G-BA-konformen Operationalisierung. Im Hinblick auf Angaben der Fachinformation und Publikationen können Unsicherheiten bei der Datenerhebung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien nicht ausgeschlossen werden. Daher wurde zur umfassenderen Darstellung eine zusätzliche Analyse durchgeführt, die die Anzahl der Patienten mit mindestens einer – in Anlehnung an die Klassifikation der ADA – klinisch signifikanten Hypoglykämie erfasst (basierend auf einem Blutglucose-Wert von $< 3,0$ mmol/l [54 mg/dl] [2]). Die Auswertung zeigte im Studienarm mit Insulin icodec 263 Patienten, die mindestens eine klinisch signifikante Hypoglykämie aufwiesen, und im Studienarm mit Insulin degludec 100 E/ml 250 Patienten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen lag nicht vor (RR [95%-KI]: 1,06 [1,00; 1,12], p-Wert: 0,0722, siehe auch Anhang 4-G).</p> <p>4: SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT: Eine zusätzliche Analyse wurde durchgeführt, um SUE zu erfassen, die mit einer breiteren Auswahl an Hypoglykämie-assoziierten PT im Zusammenhang stehen. Hierzu wurden die folgenden PT verwendet: Glykopenie, Hypoglykämie, hypoglykämischer Krampfanfall, Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie, hypoglykämische Enzephalopathie, hypoglykämisches Koma, hypoglykämischer Schock, Hypoglykämie nicht wahrgenommen, Neuroglykopenie, postprandiale Hypoglykämie.</p> <p>EAC: Event Adjudication Committee; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A1c; PG: Plasmaglukose; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse</p>

Weiterhin werden zur Interpretation der Ergebnisse die Änderung des Nüchternplasmaglukose-Wertes (FPG), der Insulinverbrauch sowie die Zeit im Zielbereich ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4.2.5.2.1). 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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Anzahl der Todesfälle

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Anzahl der Todesfälle

Studie	Operationalisierung
ONWARDS 6	<p><u>Definition:</u> Die Anzahl der Todesfälle während der Studie wurde im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE) erfasst und war operationalisiert als jegliches UE, das zum Tod des Patienten führte. Jeder aufgetretene Todesfall wurde dem EAC zur Bestätigung vorgelegt – darunter fielen auch kardiovaskuläre Todesfälle und Todesfälle unbekannter Ursache. Die Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung von UE als Anzahl der Patienten erfasst, die gemäß der Einschätzung des EAC während des gesamten Studienzeitraums verstorben waren. Zu den EAC-bestätigten kardiovaskulären Todesfällen zählen Todesfälle verursacht durch beispielsweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akuter Myokardinfarkt, • plötzlicher Herztod, • Herzinfarkt, • kardiovaskulärer Eingriff, • kardiovaskuläre Blutung, • Schlaganfall. <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Anzahl der Todesfälle wurde ab Woche 1 fortlaufend bis Studienende (Woche 57) erfasst. Bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden die UE bis Woche 52 erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Die UE wurden nach folgenden Kategorien, entsprechend der Dossievorlage, ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für UE wurden RR, OR, RD und die KI auf Grundlage von nicht-parametrischen Analysen (Vierfeldertafel) des binären Ereignisses (Ereignis in der In-Trial-Beobachtungsphase ja oder nein) ausgewertet. Für die Berechnung von OR und RR bei Nullzellen wurde der Korrekturfaktor 0,5 auf alle Zellen der jeweiligen Vierfeldertafel addiert. Die Berechnung der p-Werte erfolgte zweiseitig und basierte auf dem Barnard-Test, wenn entweder ein Wert ≤ 5 oder die Summe aller Zahlen in den Feldern der Vierfeldertafel ≤ 200 betrug. Andernfalls basierte die Berechnung der p-Werte auf Fishers exaktem Test. <p><u>Auswertung und Darstellung:</u> Der Endpunkt wird als Anzahl der Todesfälle von Baseline bis Woche 57 tabellarisch dargestellt. Die Auswertung bezieht sich auf das Safety Analysis Set (SAS) und basiert auf dem In-Trial-Beobachtungszeitraum, welcher den längsten Beobachtungszeitraum umfasst.</p>
<p>EAC: Event Adjudication Committee; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SAS: Safety Analysis Set; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; UE: Unerwünschte Ereignisse</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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl der Todesfälle in ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ONWARDS 6	niedrig	nein ¹	ja	ja	ja	niedrig
1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes, verblindetes Komitee (EAC). EAC: Event Adjudication Committee; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Erfassung der Anzahl der Todesfälle – darunter fielen auch kardiovaskuläre Todesfälle und Todesfälle unbekannter Ursache – verursacht das offene Studiendesign von ONWARDS 6 keine Verzerrungen. Darüber hinaus wurde jeder Todesfall einem unabhängigen EAC zur Bewertung vorgelegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist trotz des offenen Studiendesigns von ONWARDS 6 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Anzahl der Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl der Todesfälle						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹
ONWARDS 6 (SAS, In-Trial)						
Studienarm						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	1 (0,3)	3,02 [0,12; 73,84]	3,03 [0,12; 74,71]	0,34 [-0,33; 1,02]	0,3699
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	0				
1: Die Berechnung der p-Werte erfolgte zweiseitig und basierte auf dem Barnard-Test, wenn entweder ein Wert ≤ 5 oder die Summe aller Zahlen in den Feldern der Vierfeldertafel ≤ 200 betrug. Andernfalls basierte die Berechnung der p-Werte auf dem Fishers exaktem Test (siehe Tabelle 4-17).						
E: Einheiten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SAS: Safety Analysis Set						

Im Verlauf der Studie trat ein Todesfall im Studienarm mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml auf. Die Todesursache war eine Hirnblutung verursacht durch einen Sturz, der nicht auf eine Hypoglykämie zurückzuführen war. Ein Zusammenhang mit Insulin icodec wird als unwahrscheinlich erachtet. Es besteht hinsichtlich der Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml (siehe Tabelle 4-19).

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, da es sich bei ONWARDS 6 um die einzige relevante Studie handelt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation aus ONWARDS 6 als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Studie	Operationalisierung
ONWARDS 6	<p><u>Definition:</u> Die Änderung des HbA_{1c}-Wertes ist im vorliegenden Dossier definiert als geschätzte Mittelwertdifferenz der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von der Randomisierung (Baseline; Woche 0) bis zum Ende der Behandlungsphase (Woche 52).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> HbA_{1c}-Werte wurden aus Blutproben bestimmt, die im Zentrallabor analysiert wurden. Die Blutproben wurden bei den Visiten zu Woche 0 (Baseline), 10, 18, 26, 36, 44 und 52 (Ende der Behandlungsphase) entnommen. Bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden Blutproben zu Woche 26 und 52 entnommen.</p> <p><u>Analyse:</u> Die geschätzte Mittelwertdifferenz der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline zu Woche 52 (ETD), wurde mit Hilfe eines ANCOVA-Modells geschätzt. Hierbei dienten die Behandlung, HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 % (ja/nein), Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja/nein) und die geographische Region als feste Faktoren und der HbA_{1c}-Baseline-Wert als Kovariate. Fehlende Werte bei der abschließenden Bewertung (unabhängig vom Status des Behandlungsabschlusses) werden von Studienteilnehmern imputiert, die ihre randomisierte Behandlung vor der abschließenden Bewertung abgebrochen haben und für die eine Messung bei der abschließenden Bewertung vorliegt. Die Imputation fehlender Werte wird wie folgt beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.000 Kopien des Datensatzes für HbA_{1c} werden erzeugt. • Für die Patienten, die die Studienbehandlung vor der Woche 52-Visite abgebrochen haben und die einen Wert HbA_{1c}-Wert zu Woche 52 haben, wird die Änderung im HbA_{1c}-Wert vom letzten verfügbaren geplanten On-Treatment-Wert (LAOT-Wert) zu Woche 52 für jede Kopie des Datensatzes mittels ANCOVA-Modell (mit der randomisierten Behandlung als fester Faktor, LAOT-Wert und Zeitpunkt als Kovariaten) ausgewertet. Die geschätzten Parameter, und ihre Varianzen, aus dem Modell werden verwendet, um fehlende HbA_{1c}-Werte für die Änderung von LAOT zu Woche 52 und somit den fehlenden HbA_{1c}-Wert zu Woche 52 zu imputieren. <p>Die Schätzer und SD der 1.000 Datensätze werden unter Verwendung der Rubin-Regeln zu einem Schätzer mit zugehöriger SD zusammengefasst.</p> <p><u>Auswertung und Darstellung:</u> Der Endpunkt wird als geschätzte Mittelwertdifferenz der Änderung des HbA_{1c}-Wertes in Prozent von Baseline bis Woche 52 tabellarisch dargestellt. Ergänzend wird die Änderung des HbA_{1c}-Wertes in Prozent gegenüber Baseline im zeitlichen Verlauf der gesamten Studie graphisch dargestellt. Die Auswertung bezieht sich auf das FAS und basiert auf dem In-Trial-Beobachtungszeitraum, welcher den längsten Beobachtungszeitraum umfasst.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; CGM: Continuous Glucose Monitoring; ETD: Geschätzte Mittelwertdifferenz (Estimated Treatment Difference); FAS: Full Analysis Set; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A1c; ITT: Intention-To-Treat; LAOT: letzter verfügbarer Wert On-Treatment (Last available value on-treatment); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus</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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des HbA_{1c}-Wertes in ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ONWARDS 6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Jedoch ist der HbA_{1c}-Wert ein objektiv messbarer Parameter. Die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes erfolgte im Zentrallabor und ist daher unabhängig von der individuellen Kenntnis der Intervention. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist trotz des offenen Studiendesigns von ONWARDS 6 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Änderung des HbA_{1c}-Wertes aus ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HbA _{1c} -Werte in %									
ONWARDS 6 (FAS, In-Trial)									
	Baseline			Woche 52			Änderung Woche 52 gegenüber Baseline ¹		
Studienarm	N	n	MW (SD)	N	n	MW (SD)	LS MW (SE)	ETD [95-%-KI] p-Wert	Hedges' g [95-%-KI]
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	290	7,59 (0,96)	290	270	7,21 (0,96)	-0,37 (0,05)	0,17 [0,02; 0,31] 0,0213	-0,21 [-0,38; -0,05]
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	292	7,63 (0,93)	292	278	7,06 (0,80)	-0,54 (0,05)		

1: ANCOVA-Modell, adjustiert für Behandlung, HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 % (ja/nein), Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja/nein) und geographische Region als feste Faktoren und dem HbA_{1c}-Baseline-Wert als Kovariate; Imputation: mittels HbA_{1c}-Werte von Studienabbrechern (vor Woche 52), die einen HbA_{1c}-Wert zu Woche 52 haben (siehe Tabelle 4-20)
 ANCOVA: Analysis of Covariance; ETD: Geschätzte Mittelwertdifferenz (Estimated Treatment Difference); FAS: Full Analysis Set; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A1c;
 ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Messwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)

Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline zu Woche 52 beträgt -0,37 Prozentpunkte unter Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und -0,54 Prozentpunkte unter Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml. Der Unterschied zwischen den Studienarmen von ONWARDS 6 ist statistisch signifikant, jedoch sehr gering und nicht klinisch relevant (ETD [95-%-KI]: 0,17 % [0,02; 0,31]; p-Wert = 0,0213; Hedges' g [95-%-KI]: -0,21 [-0,38; -0,05], siehe Tabelle 4-22; ETD: Geschätzte Mittelwertdifferenz [Estimated Treatment Difference]; KI: Konfidenzintervall). Der Unterschied ist durch die stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes während der Extensionsphase im Vergleichsarm begründet, die Senkung des HbA_{1c}-Wertes unter Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml blieb hingegen über den gesamten Studienzeitraum nahezu konstant. Zur Auswertung des primären Endpunkts (HbA_{1c}-Änderung nach 26 Wochen [Hauptphase]) bestand kein Unterschied zwischen den Studienarmen – die Nicht-Unterlegenheit wurde bestätigt [4, 5].

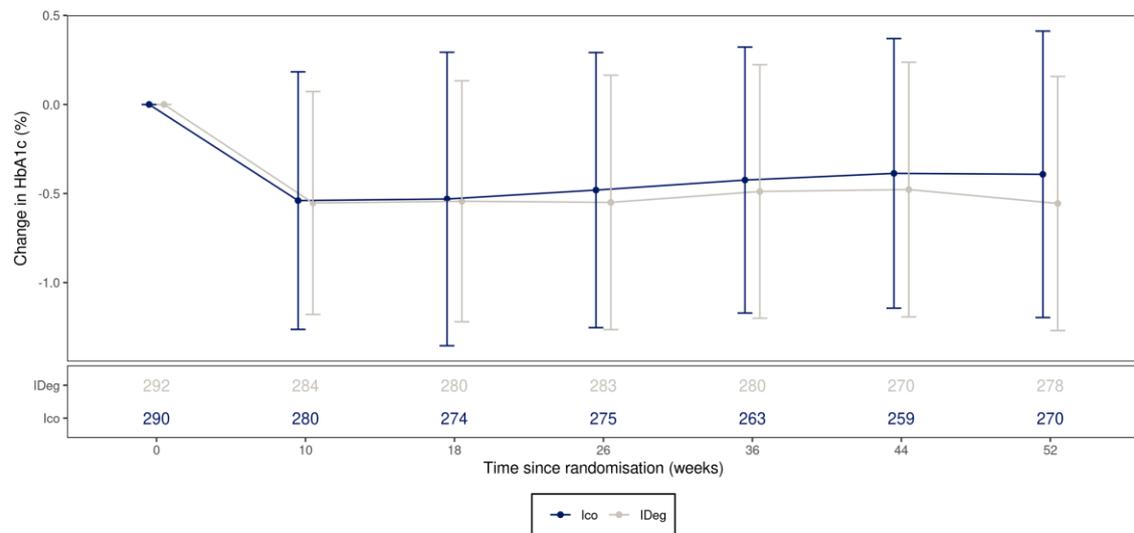


Abbildung 4-2: Änderung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber Baseline im Verlauf von ONWARDS 6

Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung des Mittelwerts. Die Zahlen geben die Anzahl der Patienten in beiden Studienarmen mit Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt an.

Ico: Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml; IDeg: Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml

Insulin icodec zeigte über den gesamten zeitlichen Verlauf von ONWARDS 6 eine effektive Kontrolle des Blutzuckers.

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, da es sich bei ONWARDS 6 um die einzige relevante Studie handelt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation aus ONWARDS 6 als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.2 Änderung des Körpergewichts

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Änderung des Körpergewichts

Studie	Operationalisierung
ONWARDS 6	<p><u>Definition:</u> Die Änderung des Körpergewichts ist im vorliegenden Dossier definiert als geschätzte Mittelwertdifferenz der Änderung des Körpergewichts von der Randomisierung (Baseline; Woche 0) bis zum Ende der Behandlungsphase (Woche 52). Die Studienteilnehmer trugen leichte Kleidung und keine Schuhe bei der Bestimmung des Körpergewichts. Das Körpergewicht wurde auf eine Dezimalstelle genau erfasst.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Das Körpergewicht wurde zu den Visiten zu Woche 0, 14, 26 und 52 bestimmt. Bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurde das Körpergewicht zu Woche 52 bestimmt.</p> <p><u>Analyse:</u> Die geschätzte Mittelwertdifferenz der Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 52 (ETD), wurde mit Hilfe eines ANCOVA-Modells geschätzt. Hierbei dienten die Behandlung, HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 % (ja/nein), Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja/nein) und die geographische Region als feste Faktoren und das Körpergewicht zu Baseline als Kovariate. Die Imputation fehlender Werte wurde wie unter dem Endpunkt Änderung des HbA_{1c}-Wertes durchgeführt (siehe Beschreibung in Tabelle 4-20).</p> <p><u>Auswertung und Darstellung:</u> Der Endpunkt wird als geschätzte Mittelwertdifferenz der Änderung des Körpergewichts in kg von Baseline bis Woche 52 tabellarisch dargestellt. Ergänzend wird die Änderung des Körpergewichts in kg gegenüber Baseline im zeitlichen Verlauf der gesamten Studie graphisch dargestellt. Die Auswertung bezieht sich auf das FAS und basiert auf dem In-Trial-Beobachtungszeitraum, welcher den längsten Beobachtungszeitraum umfasst.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; ETD: Geschätzte Mittelwertdifferenz (Estimated Treatment Difference); FAS: Full Analyse Set; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus</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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des Körpergewichts in ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ONWARDS 6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Jedoch ist das Körpergewicht ein objektiv messbarer Parameter, der für alle Patienten zu a priori festgelegten Zeitpunkten erhoben wurde. Daher ist die Bestimmung der Änderung des Körpergewichts unabhängig von der individuellen Kenntnis der Intervention. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist trotz des offenen Studiendesigns von ONWARDS 6 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Änderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Körpergewicht in kg									
ONWARDS 6 (FAS, In-Trial)									
	Baseline			Woche 52			Änderung Woche 52 gegenüber Baseline ¹		
Studienarm	N	n	MW (SD)	N	n	MW (SD)	LS MW (SE)	ETD [95-%-KI] p-Wert	Hedges' g [95-%-KI]
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	290	78,65 (17,62)	290	273	80,15 (18,28)	1,25 (0,27)	-0,42 [-1,20; 0,37] 0,2958	-0,04 [-0,20; 0,12]
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	292	77,10 (16,78)	292	279	78,21 (17,35)	1,67 (0,29)		

1: ANCOVA-Modell, adjustiert für Behandlung, HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 % (ja/nein), Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja/nein) und geographische Region als feste Faktoren und dem HbA_{1c}-Baseline-Wert als Kovariate; Imputation: mittels Körpergewichts-Werten von Studienabbrechern (vor Woche 52), die einen Körpergewichts-Wert zu Woche 52 haben (siehe Tabelle 4-20).

ANCOVA: Analysis of Covariance; ETD: Geschätzte Mittelwertdifferenz (Estimated Treatment Difference); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Messwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)

Die mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 52 war zwischen den Studienarmen vergleichbar und betrug 1,25 kg unter Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und 1,67 kg unter Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml. Der Unterschied zwischen den Studienarmen von ONWARDS 6 ist nicht statistisch signifikant (ETD [95-%-KI]: -0,42 kg [-1,20; 0,37]; p-Wert = 0,2958; Tabelle 4-25).

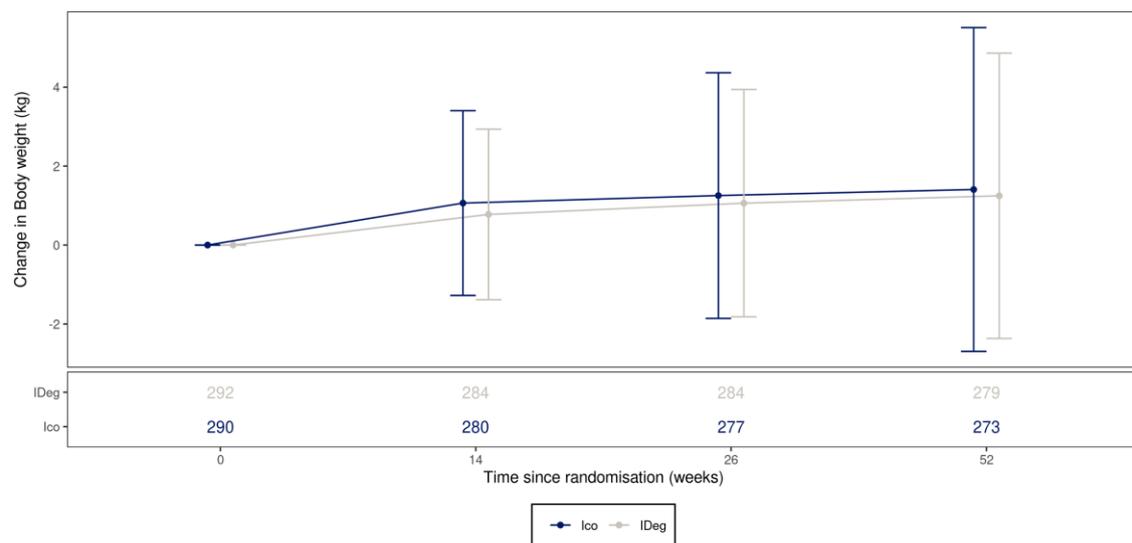


Abbildung 4-3: Änderung des Körpergewichts gegenüber Baseline im Verlauf von ONWARDS 6

Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung des Mittelwerts. Die Zahlen geben die Anzahl der Patienten in beiden Studienarmen mit Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt an.

Ico: Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml; IDeg: Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml

Bei der Behandlung mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml zeigte sich größtenteils ein stabiles Körpergewicht über den gesamten Studienverlauf (Abbildung 4-3). Die Gewichtszunahme von weniger als 2 kg über 12 Monate ist als gering einzustufen und entspricht der zu erwartenden Gewichtszunahme wie sie üblicherweise im Rahmen einer Insulintherapie zu erwarten ist.

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, da es sich bei ONWARDS 6 um die einzige relevante Studie handelt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation aus ONWARDS 6 als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.3 Morbidität – ergänzend dargestellte Endpunkte

4.3.1.3.1.2.3.1 Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes

Studie	Operationalisierung
ONWARDS 6	<p><u>Definition:</u> Die Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes ist im vorliegenden Dossier definiert als geschätzte Mittelwertdifferenz der Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes von der Randomisierung (Baseline; Woche 0) bis zum Ende der Behandlungsphase (Woche 52).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Nüchternplasmaglucose-Werte wurden aus Blutproben bestimmt, die im Zentrallabor analysiert wurden. Die Blutproben wurden zu den Visiten zu Woche 0, 10, 18, 26 und 52 entnommen.</p> <p><u>Analyse:</u> Die geschätzte Mittelwertdifferenz der Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes von Baseline zu Woche 52 (ETD), wurde mit Hilfe eines ANCOVA-Modells geschätzt. Hierbei dienten die Behandlung, HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 % (ja/nein), Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja/nein) und die geographische Region als feste Faktoren, und der Nüchternplasmaglucose -Wert zu Baseline als Kovariate. Für die Imputation fehlender Werte wurde die Return-To-Baseline-Methode verwendet, die wie folgt beschrieben wird: Zunächst wird ein ANCOVA-Modell mit den nicht fehlenden, zuletzt unter Behandlung verfügbaren Daten von Studienteilnehmern modelliert, und die geschätzte Residualstandardabweichung $\hat{\sigma}$ wird aus diesem Modell dieser vollständigen Fälle extrahiert. Im nächsten Schritt werden fehlende Werte imputiert, indem ein zufälliger normalverteilter Term mit einem Mittelwert von 0 und der im ersten Schritt berechneten Residualstandardabweichung $\hat{\sigma}$ auf die Baseline-Ergebnisse des entsprechenden Endpunktes addiert werden. Während der Imputation werden 1.000 vollständige Datensätze erzeugt und jeweils mittels ANCOVA analysiert. Die Schätzer und SD der 1.000 Datensätze werden unter Verwendung der Rubin-Regeln zu einem Schätzer mit zugehöriger SD zusammengefasst.</p> <p><u>Auswertung und Darstellung:</u> Der Endpunkt wird als geschätzte Mittelwertdifferenz der Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes in mg/dl bzw. mmol/l Baseline bis Woche 52 tabellarisch dargestellt. Ergänzend wird die Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes in mg/dl und mmol/l gegenüber Baseline im zeitlichen Verlauf der gesamten Studie graphisch dargestellt. Die Auswertung bezieht sich auf das FAS und basiert auf dem In-Trial-Beobachtungszeitraum, welcher den längsten verfügbaren Datenschnitt erfasst.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; ETD: geschätzte Mittelwertdifferenz (Estimated Treatment Difference); FAS: Full Analysis Set; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus</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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes in ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ONWARDS 6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Jedoch ist der Nüchternplasmaglucose-Wert ein objektiv messbarer Parameter. Die Bestimmung des Nüchternplasmaglucose-Wertes erfolgte im Zentrallabor und ist daher unabhängig von der individuellen Kenntnis der Intervention. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist trotz des offenen Studiendesigns von ONWARDS 6 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nüchternplasmaglucose-Werte in mg/dl bzw. mmol/l									
ONWARDS 6 (FAS, In-Trial)									
Studien-arm	Baseline			Woche 52			Änderung Woche 52 gegenüber Baseline ¹		
	N	n	MW (SD)	N	n	MW (SD)	LS MW (SE)	ETD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	276	179,17 (73,86) ³ bzw. 9,94 (4,10) ⁴	290	247	164,81 (61,50) ³ bzw. 9,15 (3,41) ⁴	-10,46 (3,74) ³ bzw. -0,58 (0,21) ⁴	23,35 [13,11; 33,59] ³ < 0,0001 bzw. 1,30 [0,73; 1,86] ⁴ < 0,0001	-0,23 [-0,39; -0,06]
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	287	172,31 (72,30) ³ bzw. 9,56 (4,01) ⁴	292	260	140,71 (51,49) ³ bzw. 7,81 (2,86) ⁴	-33,81 (3,62) ³ bzw. -1,88 (0,20) ⁴		

1: ANCOVA-Modell, adjustiert für Behandlung, HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 % (ja/nein), Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja/nein) und geographische Region mit dem Nüchternplasmaglucose-Wert zu Baseline als Kovariate; Imputation nach Return-To-Baseline-Methode (siehe Tabelle 4-26)

3: mg/dl
4: mmol/l

ANCOVA: Analysis of Covariance; E: Einheit; ETD: Geschätzte Mittelwertdifferenz (Estimated Treatment Difference); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Messwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)

Die mittlere Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes von Baseline zu Woche 52 betrug im Studienarm unter Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml -10,46 mg/dl bzw. -0,58 mmol/l und unter Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml -33,81 mg/dl bzw. -1,88 mmol/l. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ist statistisch signifikant, jedoch klinisch nicht relevant (ETD [95%-KI]: 23,35 mg/dl [13,11; 33,59] bzw. 1,30 mmol/l [0,73; 1,86]; p-Wert: < 0,0001; Hedges' g [95%-KI]: -0,23 [-0,39; -0,06]); siehe Tabelle 4-28).

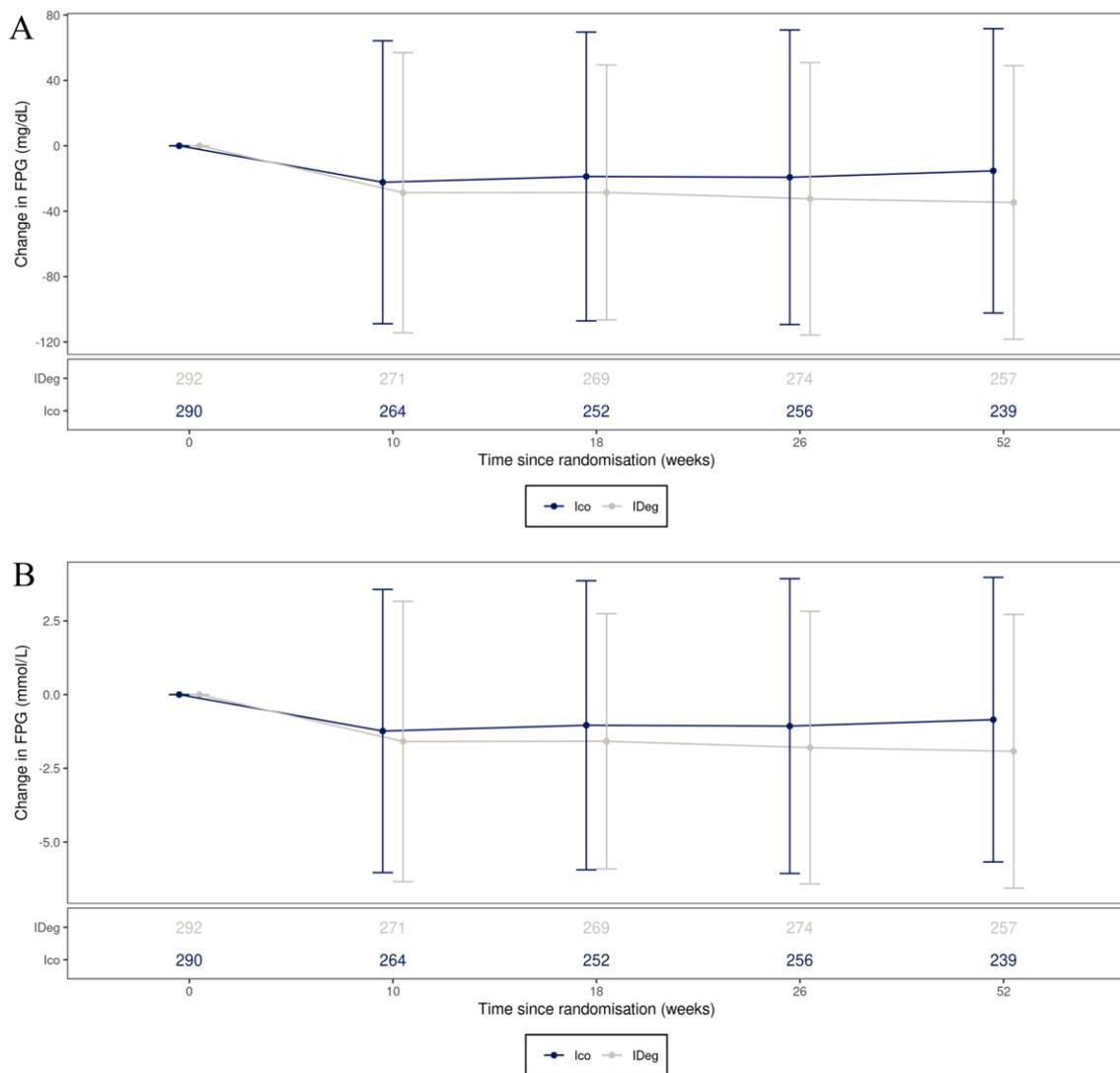


Abbildung 4-4: Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes gegenüber Baseline im Verlauf von ONWARDS 6

Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung des Mittelwerts. Die Zahlen geben die Anzahl der Patienten in beiden Studienarmen mit Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt an. In der oberen Abbildung (A) sind die Messwerte in mg/dl und in der unteren Abbildung (B) in mmol/l angegeben

Ico: Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml; IDeg: Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml

Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml zeigten eine vergleichbare und effektive Senkung des Nüchternplasmaglucose-Wertes über den gesamten Studienverlauf (siehe Abbildung 4-4).

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, da es sich bei ONWARDS 6 um die einzige relevante Studie handelt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation aus ONWARDS 6 als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.3.2 Insulinverbrauch

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Insulinverbrauchs

Studie	Operationalisierung
ONWARDS 6	<p><u>Definition:</u></p> <p>Der Endpunkt Insulinverbrauch ist im vorliegenden Dossier definiert als geschätztes Mittelwertverhältnis (ETR) der Insulinverbrauchswerte von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml zu Insulin glargin 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml zu Woche 52. Es wurden folgende Insulinverbrauchswerte ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Insulinverbrauch • Basal-Insulinverbrauch • Bolus-Insulinverbrauch <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die jeweilige Summe der Verbräuche von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml der Woche 1 wurde ab Tag 0 (Randomisierung) bis Tag 7 erfasst. Dabei wurde der Wert injektionsabhängig für Insulin icodec 1 × wöchentlich zum selben Tag und für Insulin glargin 100 E/ml täglich zur gleichen Uhrzeit dokumentiert. Für Insulin aspart 100 E/ml wurde der Verbrauch abhängig von der Einnahme der Hauptmahlzeiten 2 bis 4-mal pro Tag erfasst. Diese Vorgehensweise wurde bis zum Ende der Behandlungsphase (Woche 52) beibehalten. Die Dokumentation der erhobenen Daten erfolgte in einem elektronischen Tagebuch durch die Studienteilnehmer selbst und die Kontrolle der Daten, wenn möglich verblindet, an zentraler Stelle durch Novo Nordisk.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Das ETR der Verbräuche von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml für den Endpunkt Insulinverbrauch wurde mit Hilfe eines ANCOVA-Modells geschätzt. Hierbei dienten die logarithmierten Werte für die Behandlung und die Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja/nein) sowie die Werte für die geographische Region und HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 % (ja/nein), als feste Faktoren und der logarithmierte wöchentliche Insulinverbrauchswert zum Screening (in E) als Kovariate. Da das Hedges' g bei Verhältniswerten nicht anwendbar ist, kann eine Interpretation der klinischen Relevanz zu diesem Endpunkt nicht erfolgen.</p> <p>Für die Imputation fehlender Werte wurde die Return-To-Baseline-Methode verwendet (siehe Tabelle 4-26).</p> <p><u>Auswertung und Darstellung:</u></p> <p>Der Endpunkt wird als ETR von Woche 1 zu Woche 52 tabellarisch dargestellt. Ergänzend werden die Summen der Insulinverbräuche (in E) jeder einzelnen Woche beginnend von Woche 1 im zeitlichen Verlauf der Studie bis zum Ende der Behandlungsphase (Woche 52) graphisch dargestellt. Die Auswertung bezieht sich auf FAS und basiert auf dem On-Treatment-Beobachtungszeitraum.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; E: Einheit; ETR: geschätztes Mittelwertverhältnis (Estimated Treatment Ratio); FAS: Full Analysis Set; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus</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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamt-Insulinverbrauch in ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ONWARDS 6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Jedoch ist der Insulinverbrauch objektiv messbar und auch als valide anzusehen, wenn er von Patienten selbst dokumentiert wurde. Daher ist die Bestimmung des Gesamt-Insulinverbrauchs unabhängig von der individuellen Kenntnis der Intervention. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist trotz des offenen Studiendesigns von ONWARDS 6 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Insulinverbrauch aus ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insulinverbrauch in E									
ONWARDS 6 (SAS, On-Treatment)									
	Woche 1			Woche 52				Mittelwertverhältnis von Woche 1 zu Woche 52¹	
Studienarm	N	n	MW (SD)	N	n	MW (SD)	LS MW (SE)	ETR [95-%-KI] p-Wert	Hedges' g [95-%-KI]
Gesamt-Insulinverbrauch									
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	289	460,24 (229,38)	290	257	351,65 (208,72)	308,44 (0,03)	0,94 [0,87; 1,01] 0,0770	-0,01 [-0,18; 0,15]
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	291	347,76 (161,85)	292	273	348,86 (176,89)	329,14 (0,03)		
Basal-Insulinverbrauch									
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	283	284,16 (157,64)	290	245	209,59 (129,58)	167,68 (0,02)	1,10 [1,03; 1,17] 0,0033	-0,31 [-0,47; -0,15]
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	291	160,59 (92,12)	292	273	173,25 (104,39)	152,83 (0,02)		
Bolus-Insulinverbrauch									
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	288	182,62 (114,34)	290	248	157,35 (112,35)	136,32 (0,04)	0,85 [0,76; 0,94] 0,0014	0,18 [0,02; 0,34]
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	289	188,47 (98,55)	292	272	176,26 (98,72)	161,22 (0,04)		
<p>1: ANCOVA-Modell, adjustiert für Behandlung, geographische Region, HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 % (ja/nein) und Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja/nein) mit dem logarithmierten wöchentlichen Insulin-Verbrauchswert zum Screening als Kovariate (Tabelle 4-29); Imputation nach Return-To-Baseline-Methode (Tabelle 4-26)</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance; E: Einheiten; ETR: geschätztes Mittelwertverhältnis (Estimated Treatment Ratio); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; SD: Standard Deviation</p>									

In der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Therapiesituation der ICT ist die Gesamtmenge an Basal- und Bolusinsulin in Bezug auf den Insulinverbrauch wesentlich. Nur die Kombination beider Insuline, als der Gesamt-Insulinverbrauch, bildet das für die Nutzenbewertung entscheidende Therapieregime korrekt ab. Die separate Betrachtung von Basal- und Bolusinsulin in der obigen Tabelle wird lediglich zur Vollständigkeit aufgeführt.

Die Patienten aus ONWARDS 6 verbrauchten in beiden Studienarmen vergleichbare Mengen an Gesamt-Insulin. In Woche 1 betrug der Gesamt-Insulinverbrauch für Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml im Mittel 460,24 E und für Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml im Mittel 347,76 E. Bis Woche 52, am Ende der Behandlungsphase sank der Gesamt-Insulinverbrauch im Studienarm mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml. Dagegen blieb der Gesamt-Insulinverbrauch im Studienarm mit Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml nahezu auf dem Niveau zu Baseline. Der durchschnittliche Insulinverbrauch lag dann für Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml bei 351,65 E und für Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml bei 348,86 E. Das Mittelwertverhältnis beider Studienarme in Woche 52 ist statistisch nicht signifikant unterschiedlich (ETR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,01]; p-Wert = 0,0770; siehe Tabelle 4-29; ETR: Estimated Treatment Ratio [geschätztes Mittelwertverhältnis]).

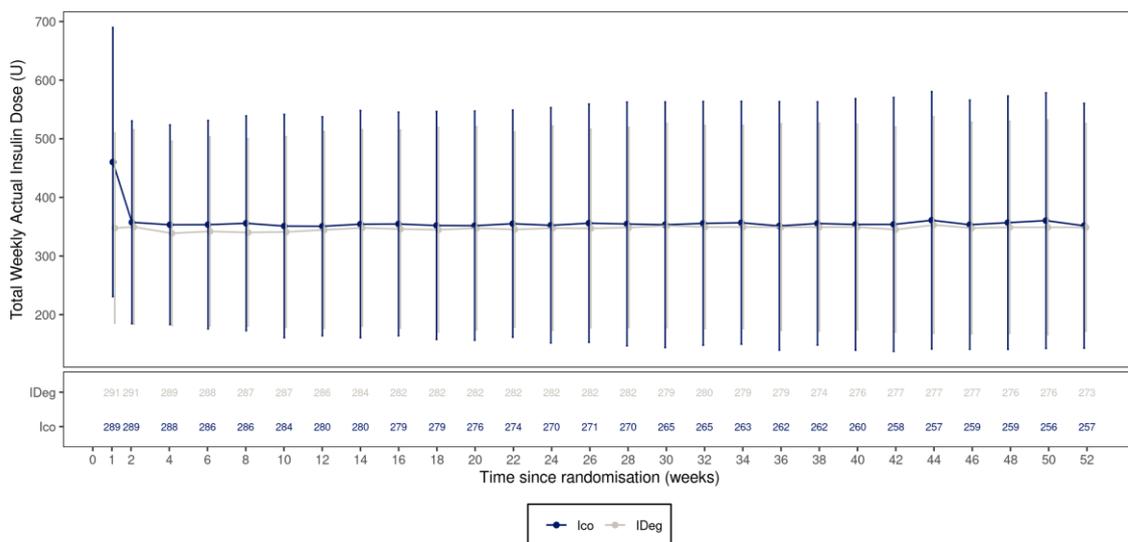


Abbildung 4-5: Wöchentlicher Gesamt-Insulinverbrauch von Woche 1 bis Woche 52 in ONWARDS 6

Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung des Mittelwerts. Die Zahlen geben die Anzahl der Patienten in beiden Studienarmen mit Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt an.

Ico: Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml; IDeg: Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml

Der Gesamt-Insulinverbrauch von Woche 1 bis Woche 52 ist in beiden Studienarmen vergleichbar. (siehe Abbildung 4-5).

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, da es sich bei ONWARDS 6 um die einzige relevante Studie handelt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation aus ONWARDS 6 als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.3.3 Zeit im Zielbereich

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Zeit im Zielbereich

Studie	Operationalisierung
ONWARDS 6	<p><u>Definition:</u></p> <p>Die Zeit im Zielbereich wurde im vorliegenden Dossier definiert als die prozentuale Zeit, in dem die Glucosewerte innerhalb bestimmter Zielbereiche zu den Erhebungszeitpunkten lagen. Es wurden hauptsächlich 5 Zielbereiche festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit im Zielbereich: 3,9 bis 10,0 mmol/l (70 bis 180 mg/dl) • Zeit oberhalb des Zielbereichs: 10 bis 13,9 mmol/l (180 bis 250,2 mg/dl) • Zeit oberhalb des Zielbereichs: > 13,9 mmol/l bzw. 250 mg/dl) • Zeit unterhalb des Zielbereichs: 3,0 bis 3,9 mmol/l (54 bis 70 mg/dl) • Zeit unterhalb des Zielbereichs: < 3,0 mmol/l bzw. 54 mg/dl) <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Zeit im Zielbereich in der kontinuierlichen Glucosemessung mittels eines DexcomG6®-Messgerätes wurde für die Zeiträume Woche 0 (Randomisierung) bis 4, Woche 22 bis 26 und Woche 48 bis 52 (Ende der Behandlungsphase) erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die Zeit im Zielbereich wurde berechnet als die Zahl der CGM-Messwerte im Zielbereich multipliziert mit 100 und dividiert durch die Gesamtzahl aller CGM-Messwerte. Dabei müssen mindestens 70 % der CGM-Messwerte der letzten 4 Wochen der Behandlungsphase verfügbar sein, um in der Analyse berücksichtigt zu werden.</p> <p>Die Zielvariable von Woche 48 bis 52 wurde mit Hilfe eines ANOVA-Modells mit Behandlung, HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 % (ja/nein), Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja/nein) und geographischer Region als feste Faktoren geschätzt.</p> <p>Für die Imputation fehlender Werte wurde die Jump-To-Reference-Methode verwendet, die wie folgt beschrieben wird:</p> <p>Ein ANCOVA-Modell wird mit den Werten der Probanden berechnet, die ihre randomisierte Behandlung im Vergleichsarm abgeschlossen haben. Die geschätzten Mittelwerte und Varianzen aus dem Modell werden verwendet, um fehlende Werte in beiden Studienarmen zu imputieren. Nach der Imputation werden 1.000 vollständige Datensätze erzeugt und jeweils mittels ANCOVA analysiert. Die Schätzer und SD der 1.000 Datensätze werden unter Verwendung der Rubin-Regeln zu einem Schätzer mit zugehöriger SD zusammengefasst.</p> <p><u>Auswertung und Darstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden als Zeit im Zielbereich, Zeit oberhalb des Zielbereiches und Zeit unterhalb des Zielbereiches für alle 5 Zielbereiche von Woche 0 (Randomisierung) bis 4, Woche 22 bis 26 und Woche 48 bis 52 (Ende der Behandlungsphase) tabellarisch dargestellt. Die geschätzte Mittelwertdifferenz und das 95%-KI werden zusätzlich für den Zeitraum Woche 48 bis 52 dargestellt. Ergänzend sind alle oben genannten Zielbereiche in Abbildung 4-6 graphisch wiedergegeben. Die Auswertung bezieht sich auf das FAS und basiert auf dem In-Trial-Beobachtungszeitraum, welcher den längsten verfügbaren Datenschnitt erfasst.</p>
ANOVA: Analysis of Variance; ANCOVA: Analysis of Covariance; CGM: Continuous Glucose Monitoring; CSR: Clinical Study Report; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit im Zielbereich in ONWARDS 6, mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ONWARDS 6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Jedoch ist die Zeit im Zielbereich ein objektiv messbarer Parameter, und auch als valide anzusehen, weil die Glucosewerte über ein CGM-Gerät bestimmt wurden. Daher ist die Zeit im Zielbereich unabhängig von der individuellen Kenntnis der Intervention. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist trotz des offenen Studiendesigns von ONWARDS 6 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeiten in den unterschiedlichen Zielbereichen aus ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit im Zielbereich										
ONWARDS 6 (FAS, In-Trial)										
Woche	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml				Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml				ETD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	n	MW (SD)	LS MW (SE)	N	n	MW (SD)	LS MW (SE)		
Anteil der Zeit im Zielbereich in % (3,9 bis 10 mmol/l bzw. 70 bis 180 mg/dl)										
0 bis 4	290	284	60,73 (14,78)	n. b.	292	284	63,20 (14,66)	n. b.	n. b.	
22 bis 26	290	261	59,10 (15,66)	n. b.	292	272	60,85 (15,03)	n. b.	n. b.	
48 bis 52 ¹	290	241	57,26 (15,97)	57,40 (0,91)	292	264	59,60 (15,08)	59,82 (0,88)	-2,42 [-4,90; 0,07] 0,0563	0,15 [-0,01; 0,31]
Anteil der Zeit oberhalb des Zielbereichs in % (10 bis 13,9 mmol/l bzw. 180 bis 250 mg/dl)										
0 bis 4	290	284	23,48 (7,78)	n. b.	292	284	23,00 (7,95)	n. b.	n. b.	
22 bis 26	290	261	23,79 (7,48)	n. b.	292	272	24,06 (7,28)	n. b.	n. b.	
48 bis 52 ¹	290	241	24,35 (7,41)	24,39 (0,47)	292	264	24,37 (7,78)	24,32 (0,46)	0,08 [-1,22; 1,37] 0,9097	0,00 [-0,16; 0,17]
Anteil der Zeit oberhalb des Zielbereichs in % (> 13,9 mmol/l bzw. 250 mg/dl)										
0 bis 4	290	284	12,22 (9,87)	n. b.	292	284	10,62 (9,66)	n. b.	n. b.	
22 bis 26	290	261	13,24 (11,09)	n. b.	292	272	12,18 (10,54)	n. b.	n. b.	
48 bis 52 ¹	290	241	14,97 (12,11)	14,84 (0,67)	292	264	12,88 (10,93)	12,64 (0,65)	2,20 [0,37; 4,03] 0,0187	-0,18 [-0,34; -0,02]
Anteil der Zeit unterhalb des Zielbereichs in % (3,0 bis 3,9 mmol/l bzw. 54 bis 70 mg/dl)										
0 bis 4	290	284	2,69 (2,15)	n. b.	292	284	2,49 (2,21)	n. b.	n. b.	
22 bis 26	290	261	2,85 (2,17)	n. b.	292	272	2,22 (1,89)	n. b.	n. b.	
48 bis 52 ¹	290	241	2,59 (2,09)	2,52 (0,14)	292	264	2,35 (2,33)	2,38 (0,14)	0,14 [-0,25; 0,53] 0,4753	-0,11 [-0,27; 0,06]

Zeit im Zielbereich										
ONWARDS 6 (FAS, In-Trial)										
Woche	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml				Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml				ETD [95-%-KI] p-Wert	Hedges' g [95-%-KI]
	N	n	MW (SD)	LS MW (SE)	N	n	MW (SD)	LS MW (SE)		
Anteil der Zeit unterhalb des Zielbereiches in % (< 3,0 mmol/l bzw. 54 mg/dl)										
0 bis 4	290	284	0,87 (1,15)	n. b.	292	284	0,70 (1,15)	n. b.	n. b.	
22 bis 26	290	261	1,02 (1,64)	n. b.	292	272	0,68 (1,27)	n. b.	n. b.	
48 bis 52 ¹	290	241	0,84 (1,29)	0,82 (0,09)	292	264	0,80 (1,60)	0,81 (0,09)	0,01 [-0,25; 0,27] 0,9130	-0,03 [-0,19; 0,14]
<p>1: Die Zielvariable von Woche 48 bis 52 wurde mit Hilfe eines ANOVA-Modells mit Behandlung, HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 % (ja/nein), Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja/nein) und geographischer Region als feste Faktoren geschätzt; Imputation nach Jump-To-Reference-Methode</p> <p>ANOVA: Analysis of Variance; CGM: Continuous Glucose Monitoring; ETD: Geschätzte Mittelwertdifferenz (Estimated Treatment Difference); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert</p> <p>N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet bzw. nicht dargestellt; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)</p>										

In den ersten 4 Wochen der Studie lagen die Glucosewerte im Studienarm mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml zu 60,73 % im Zielbereich von 3,9 bis 10 mmol/l, im Studienarm mit Insulin degludec + Insulin aspart 100 E/ml zu 63,20 %. Gegen Ende der Studie, (Woche 48 bis 52) lag dieser Anteil in den Studienarmen bei 57,26 % bzw. 59,60 %. Zu allen Erhebungszeiträumen zeigten die Glucosewerte in beiden Studienarmen einen Anteil von über 20 % der Zeit oberhalb des Zielbereichs von 10 bis 13,9 mmol/l. Die Glucosewerte befanden sich in beiden Studienarmen in mehr als 10 % der Zeit oberhalb des Zielbereichs von 13,9 mmol/l. Unterhalb des Zielbereichs von 3,0 bis 3,9 mmol/l waren die Glucosewerte im gesamten Studienzeitraum weniger als 3 % der Zeit und in etwa weniger als 1 % der Zeit unter 3,0 mmol/l. Die Zeiten unterhalb der Zielbereiche waren in beiden Studienarmen vergleichbar niedrig und haben die international empfohlenen Zielwerte nicht überschritten [2]. Für die Zeit oberhalb des Zielbereichs von 13,9 mmol/l gab es einen statistisch signifikanten, jedoch klinisch nicht relevanten Unterschied zwischen beiden Studienarmen (ETD [95-%-KI]: 2,20 % [0,37; 4,03]; p-Wert: 0,0187; Hedges' g [95-%-KI]: -0,18 [-0,34; -0,02]). Für alle anderen Zielbereiche wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen ermittelt (siehe Tabelle 4-34 und Abbildung 4-6).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Patienten beider Studienarme sich zu nahezu gleichen Anteilen in den untersuchten Glucosewert-Bereichen befanden. Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml senkt somit in vergleichbarer Weise wie Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml die Glucose.

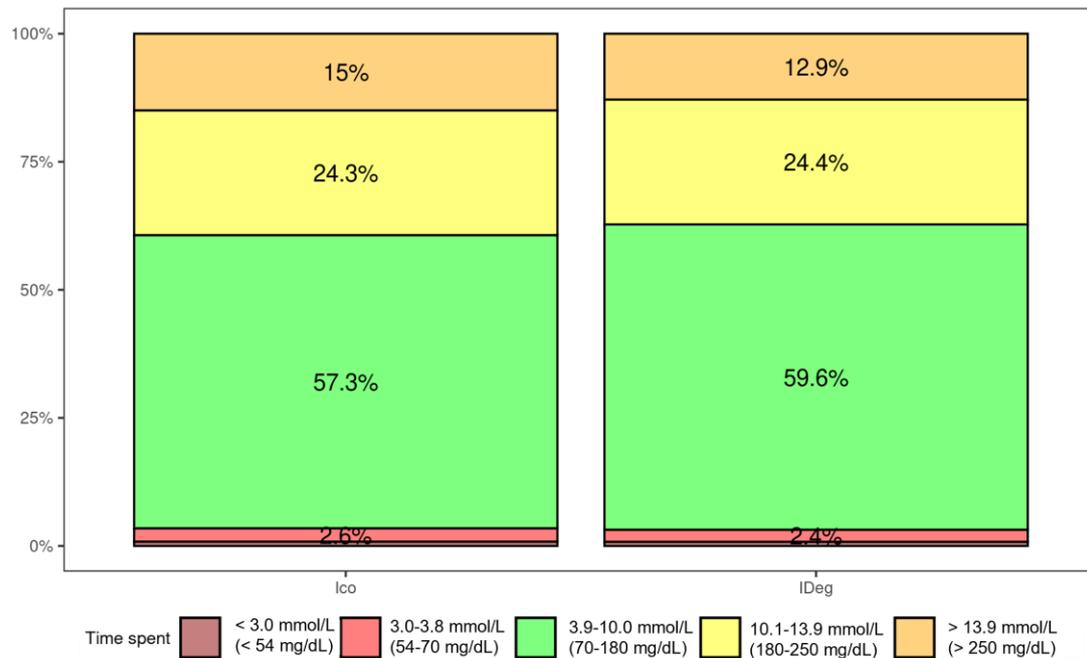


Abbildung 4-6: Zeit in verschiedenen Glucosewert-Bereichen in ONWARDS 6 von Woche 48 bis 52

Es sind die prozentualen Anteile der Zeiten, die innerhalb der angegebenen Bereiche des Glucosewertes verbracht wurden, angegeben. Werte < 2 % sind in der Abbildung berücksichtigt, aber Prozentangaben nicht dargestellt.

Ico: Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml; IDeg: Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml

Wie Abbildung 4-6 zu entnehmen ist, bewegen sich die Glucosewerte der Patienten beider Studienarme überwiegend im Zielbereich (3,9 bis 10,0 mmol/l), seltener in den Bereichen darüber und sehr selten darunter. Die Patienten beider Studienarme befanden sich zu nahezu gleichen Anteilen in den untersuchten Glucosewert-Bereichen. Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml senkt somit in vergleichbarer Weise wie Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml den Blutzucker und hilft der Mehrheit der Patienten den Zielbereich von 3,9 bis 10 mmol/l zu halten.

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, da es sich bei ONWARDS 6 um die einzige relevante Studie handelt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation aus ONWARDS 6 als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.3 Sicherheit

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ONWARDS 6	<p><u>Definition:</u></p> <p>Die Endpunktkategorie Sicherheit wird im vorliegenden Dossier durch die Anzahl bzw. den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE dargestellt.</p> <p>Ein UE war definiert als jegliches unerwartete medizinisches Ereignis (einschließlich abnormaler Laborwerte, Symptome oder Erkrankungen) bei Studienteilnehmern, die die Studienmedikation erhalten haben, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt gemäß den folgenden Vorgaben eingeschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Ein Ereignis, das vom Studienteilnehmer leicht toleriert werden kann, nur minimale Beschwerden verursacht und nicht die täglichen Aktivitäten beeinträchtigt. • Moderat: Ein Ereignis, das Beschwerden verursacht und den normalen Alltag beeinträchtigt. • Schwer: Ein Ereignis, das normale Alltagsaktivitäten verhindert. <p>Ein UE wurde als SUE eingestuft, sofern es:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führte¹, • lebensbedrohlich war, • eine Hospitalisierung erforderte oder einen Aufenthalt im Krankenhaus verlängerte, • zu anhaltender oder erheblicher Behinderung/Invalidität führte, • eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler war oder • zu einem bedeutenden medizinischen Ereignis führte. <p>Kardiovaskuläre UE¹ waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akutes Koronarsyndrom, • zerebrovaskuläre Ereignisse oder • Herzinfarkt. <p>Zu den UESI³ gehörten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivitätsreaktionen, • Reaktionen an der Injektionsstelle oder • Hypoglykämien (nicht schwere symptomatische Hypoglykämien [PG < 54 mg/dl]⁴, schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien). Zusätzlich wurden SUE mit einer erweiterten Auswahl an Hypoglykämie-assoziierten PT ausgewertet⁵. <p>Jegliche und schwere UE sowie SUE wurden entsprechend den Vorgaben des G-BA auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse dargestellt. Dabei wurden für jegliche</p>

UE die nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien, für die schweren UE die schweren Hypoglykämien und für die SUE die schwerwiegenden Hypoglykämien, ausgeschlossen.

Alle UE inklusive der SUE wurden gemäß MedDRA Version 24.1 als SOC und PT kodiert und dokumentiert.

SUE wurden in einem UE-Dokument und einem SIF festgehalten.

Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien wurden in einem eCRF erfasst. Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien wurden auch in einem eCRF und einem SIF dokumentiert.

Die Auswertung der Hypoglykämien erfolgte anhand G-BA-konformer Operationalisierungen [12] und wird im vorliegenden Dossier durch die Anzahl bzw. den Anteil der Patienten mit mindestens einer nicht schweren symptomatischen, schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämie dargestellt.

Die ausgewerteten nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien erfüllten folgende Bedingungen:

- hatten einen durch ein BG-Messgerät bestätigten PG < 54 mg/dl und
- waren von hypoglykämischen Symptomen begleitet.

Die schweren Hypoglykämien waren wie folgt definiert:

- erforderten die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glucagon oder Glucose i. v.,
- waren lebensbedrohlich,
- führten zu einem Krankenhausaufenthalt oder
- waren durch schwere neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet.

Die schwerwiegenden Hypoglykämien wurden in der Studie entsprechend der SUE-Kriterien als SUE erfasst.

Sofern die Studienmedikation aus Sicherheitsgründen nach Ermessen des Prüfarztes abgesetzt wurde (Therapieabbruch), wurden die Patienten nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern sollten weiterhin die geplanten Visiten einhalten. Beim Studienabbruch erhält der Patient weder die Studienbehandlung noch nimmt er an Visiten teil.

Erhebungszeitpunkt:

Die UE wurden ab Woche 0 (Randomisierung) fortlaufend von den Prüfarzten und Patienten im Studientagebuch, UE-Dokument, eCRF oder CRF bis Woche 57 dokumentiert. Bei einem vorzeitigen Abbruch der Therapie wurden die UE bis Woche 52 weiterhin dokumentiert. Der behandelnde Prüfarzt war für die korrekte Bewertung, Dokumentation und Aufzeichnung der UE verantwortlich.

Analyse:

Die UE wurden nach folgenden Kategorien, entsprechend der Dossievorlage, ausgewertet:

- Für UE wurden RR, OR, RD und die KI auf Grundlage von nicht-parametrischen Analysen (Vierfeldertafel) des binären Ergebnisses (Ereignis in der In-Trial-Beobachtungsphase ja oder nein) ausgewertet. Für die Berechnung von OR und RR bei Nullzellen wurde der Korrekturfaktor 0,5 auf alle Zellen der jeweiligen Vierfeldertafel addiert. Die Berechnung der p-Werte erfolgte zweiseitig und basierte auf dem Barnard-Test, wenn entweder ein Wert ≤ 5 oder die Summe aller Zahlen in den Feldern der Vierfeldertafel ≤ 200 betrug. Andernfalls basierte die Berechnung der p-Werte auf dem Fishers exaktem Test.
- Deskriptiv werden Therapieabbrüche und Studienabbrüche nach SOC und PT ausgewertet.

Auswertung und Darstellung:

Für die UE werden die Anzahl und der Anteil von Patienten mit Ereignis, sowie RR, OR, RD und p-Wert pro Studienarm dargestellt. Im Einzelnen:

- Gesamtraten:

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ jegliche UE, schwere UE und SUE ○ jegliche UE, schwere UE und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ○ Therapieabbrüche und Studienabbrüche aufgrund von UE • Häufige UE²: <ul style="list-style-type: none"> ○ jegliche UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT • Therapieabbrüche und Studienabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT • Kardiovaskuläre UE (jeweils jegliche, schwere und SUE): <ul style="list-style-type: none"> ○ akutes Koronarsyndrom ○ zerebrovaskuläre Ereignisse ○ Herzinfarkt. • UESI (jeweils jegliche UE, schwere UE und SUE): <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypersensitivitätsreaktionen, ○ Reaktionen an der Injektionsstelle, ○ Hypoglykämien (nicht schwere symptomatische Hypoglykämien [PG 54 mg/dl]⁴, schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien). <p>Die Auswertung bezieht sich auf das Safety Analysis Set (SAS) und basiert auf dem In-Trial-Beobachtungszeitraum, welcher den längsten Beobachtungszeitraum umfasst.</p>
	<p>1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (EAC).</p> <p>2: Häufige UE werden aufgeschlüsselt nach SOC und PT entsprechend MedDRA dargestellt, wenn mindestens 10 % der Patienten innerhalb eines Studienarms betroffen sind, schwere UE und SUE bei mindestens 5 % der betroffenen Patienten innerhalb eines Studienarms.</p> <p>3: Diese UE wurden für das vorliegende Dossier als UESI bezeichnet, da sie laut Studienprotokoll weiterführend untersucht bzw. vom EAC weiter untersucht wurden.</p> <p>4: Die Auswertung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien erfolgte in der G-BA-konformen Operationalisierung. Im Hinblick auf Angaben der Fachinformation und Publikationen können Unsicherheiten bei der Datenerhebung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien nicht ausgeschlossen werden. Daher wurde zur umfassenderen Darstellung eine zusätzliche Analyse durchgeführt, die die Patientenzahlen mit mindestens einer – in Anlehnung an die Klassifikation der ADA – klinisch signifikanten Hypoglykämie erfasst (basierend auf einem Blutglucose-Wert von < 3,0 mmol/l [54 mg/dl] [2]). Die Auswertung zeigt im Studienarm mit Insulin icodec 263 Patienten, die mindestens eine klinisch signifikante Hypoglykämie aufweisen, und im Studienarm mit Insulin degludec 100 E/ml 250 Patienten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen lag nicht vor (RR [95%-KI]: 1,06 [1,00; 1,12], p-Wert: 0,0722, siehe auch Anhang 4-G).</p> <p>5: Eine zusätzliche Analyse wurde durchgeführt, um SUE zu erfassen, die mit einer breiteren Auswahl an Hypoglykämie-assoziierten PT im Zusammenhang stehen. Hierzu wurden die folgenden PT verwendet: Glykopenie, Hypoglykämie, hypoglykämischer Krampfanfall, Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie, hypoglykämische Enzephalopathie, hypoglykämisches Koma, hypoglykämischer Schock, Hypoglykämie nicht wahrgenommen, Neuroglykopenie, postprandiale Hypoglykämie.</p> <p>ADA: American Diabetes Association; CRF: Case Report Form; eCRF: electronic Case Report Form; EAC: Event Adjudication Committee; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PG: Plasma Glucose;</p> <p>PT: Preferred Term; RR: Risk Ratio; SIF: Safety Information Form; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE 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
ONWARDS 6						
Jegliche UE (auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse), jegliche Hypersensitivitätsreaktionen, jeglichen Reaktionen an der Injektionsstelle und nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere UE und SUE (auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse), Therapie- und Studienabbrüche aufgrund von UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Kardiovaskuläre UE ¹	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere und schwerwiegende UESI	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes, verblindetes Komitee (EAC). EAC: Event Adjudication Committee; ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. UE wurden fortlaufend dokumentiert und bei jeder Visite wurden die Informationen zu den UE vom Prüfarzt kontrolliert. Der Prüfarzt dokumentierte und kategorisierte die berichteten Ereignisse und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Bezüglich jeglicher UE, jeglicher Hypersensitivitätsreaktionen, jeglicher Reaktionen an der Injektionsstelle sowie für nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Meldung von UE durch den Patienten oder deren Dokumentation und Bewertung (einschließlich der Entscheidung darüber, die Studienmedikation abzusetzen) durch den Prüfarzt und durch die Kenntnis der erhaltenen Studienmedikation beeinflusst wurde. Für die anderen Arten der erhobenen UE (schwere und schwerwiegende) besteht trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial, da diese aufgrund der Schwere objektiv erhoben wurden. Die kardiovaskulären UE wurden objektiv durch ein EAC bewertet und weisen daher ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Bei schweren, schwerwiegenden und kardiovaskulären UE liegen keine sonstigen Aspekte vor. Für alle Kategorien des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, die zu Verzerrungen hätten führen können.

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

4.3.1.3.1.3.1 UE-Gesamtraten

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtrate UE						
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹
ONWARDS 6 (SAS, In-Trial)						
Jegliche UE						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	240 (82,8)	1,02 [0,95; 1,11]	1,14 [0,75; 1,74]	1,94 [-4,33; 8,21]	0,5917
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	236 (80,8)				

Gesamtrate UE						
Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert¹
Schwere UE						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	20 (6,9)	2,01 [0,96; 4,23]	2,09 [0,96; 4,54]	3,47 [-0,11; 7,06]	0,0628
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	10 (3,4)				
SUE						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	24 (8,3)	1,15 [0,66; 2,02]	1,16 [0,63; 2,14]	1,08 [-3,26; 5,42]	0,6814
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	21 (7,2)				
Therapieabbrüche aufgrund von UE						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	2 (0,7)	2,01 [0,18; 22,09]	2,02 [0,18; 22,41]	0,35 [-0,82; 1,51]	0,6018
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	1 (0,3)				
Studienabbrüche aufgrund von UE						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	0	Kein Studienabbruch aufgrund von UE			
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	0				
Jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	240 (82,8)	1,02 [0,95; 1,11]	1,14 [0,75; 1,74]	1,94 [-4,33; 8,21]	0,5917
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	236 (80,8)				

Gesamtrate UE						
Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert¹
Schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	14 (4,8)	1,57 [0,69; 3,56]	1,60 [0,68; 3,75]	1,75 [-1,42; 4,91]	0,2904
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	9 (3,1)				
SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	17 (5,9)	0,86 [0,46; 1,60]	0,85 [0,43; 1,65]	-0,99 [-4,95; 2,98]	0,6814
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	20 (6,8)				
<p>1: Die Berechnung der p-Werte erfolgte zweiseitig und basierte auf dem Barnard-Test, wenn entweder ein Wert ≤ 5 oder die Summe aller Zahlen in den Feldern der Vierfeldertafel ≤ 200 betrug. Andernfalls basierte die Berechnung der p-Werte auf dem Fishers exaktem Test (siehe Tabelle 4-35).</p> <p>E: Einheit; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse</p>						

Die Gesamtraten an UE waren in allen UE-Kategorien in beiden Studienarmen vergleichbar. Bei weniger als 10 % der Patienten trat ein schweres UE oder SUE auf und weder für jegliche noch für schwere UE und SUE wurden statistisch signifikante Unterschiede festgestellt (beispielhaft, jegliche UE: RR [95%-KI]: 1,02 [0,95; 1,11]; p-Wert: 0,5917, siehe Tabelle 4-37; RR: Risk Ratio). Darüber hinaus wurden im Studienarm mit Insulin icodec 2 und im Vergleichsarm 1 Therapieabbruch sowie keine Studienabbrüche aufgrund von UE festgestellt. Folglich zeigt sich für Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie für Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml.

4.3.1.3.1.3.2 Häufige UE nach SOC und PT

Tabelle 4-38: Ergebnisse für jegliche UE nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Häufige UE nach SOC und PT						
Jegliche UE nach SOC und PT (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert¹
ONWARDS 6 (SAS, In-Trial)						
SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	159 (54,8)	1,01 [0,87; 1,17]	1,02 [0,73; 1,41]	0,38 [-7,71; 8,46]	0,9338
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	159 (54,5)				
PT – COVID-19						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	77 (26,6)	0,92 [0,71; 1,20]	0,90 [0,62; 1,29]	-2,22 [-9,48; 5,05]	0,5654
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	84 (28,8)				
PT – Nasopharyngitis						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	48 (16,6)	0,79 [0,56; 1,11]	0,75 [0,49; 1,14]	-4,34 [-10,67; 1,99]	0,2263
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	61 (20,9)				

Häufige UE nach SOC und PT						
Jegliche UE nach SOC und PT (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert¹
<i>PT – Infektion der oberen Atemwege</i>						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	15 (5,2)	1,37 [0,64; 2,94]	1,39 [0,63; 3,09]	1,41 [-1,95; 4,76]	0,5311
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	11 (3,8)				
<i>PT – Sinusitis</i>						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	14 (4,8)	1,57 [0,69; 3,56]	1,60 [0,68; 3,75]	1,75 [-1,42; 4,91]	0,2904
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	9 (3,1)				
<i>PT – Harnwegsinfektion</i>						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	12 (4,1)	1,51 [0,63; 3,64]	1,53 [0,62; 3,81]	1,40 [-1,56; 4,36]	0,5295
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	8 (2,7)				
<i>PT – Gastroenteritis</i>						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	13 (4,5)	2,62 [0,95; 7,25]	2,69 [0,95; 7,66]	2,77 [-0,04; 5,58]	0,0548
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	5 (1,7)				

Häufige UE nach SOC und PT						
Jegliche UE nach SOC und PT (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert¹
SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	55 (19,0)	0,85 [0,62; 1,17]	0,82 [0,55; 1,22]	-3,29 [-9,86; 3,27]	0,5295
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	65 (22,3)				
PT – Fieber						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	16 (5,5)	0,81 [0,43; 1,52]	0,79 [0,40; 1,57]	-1,33 [-5,24; 2,58]	0,5328
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	20 (6,8)				
PT – Ausschlag am Ort eines Medizinprodukts						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	7 (2,4)	0,64 [0,25; 1,63]	0,63 [0,24; 1,65]	-1,35 [-4,16; 1,46]	0,5295
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	11 (3,8)				

Häufige UE nach SOC und PT						
Jegliche UE nach SOC und PT (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert¹
SOC – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	45 (15,5)	0,81 [0,57; 1,16]	0,77 [0,50; 1,19]	-3,66 [-9,81; 2,48]	0,2478
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	56 (19,2)				
PT – Arthralgie						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	12 (4,1)	0,81 [0,38; 1,69]	0,80 [0,37; 1,73]	-1,00 [-4,41; 2,42]	0,6018
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	15 (5,1)				
PT – Rückenschmerzen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	5 (1,7)	0,30 [0,11; 0,79]	0,28 [0,10; 0,78]	-4,10 [-7,17; -1,02]	0,0097
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	17 (5,8)				
PT – Schmerz in einer Extremität						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	8 (2,8)	0,62 [0,26; 1,47]	0,61 [0,25; 1,49]	-1,69 [-4,72; 1,33]	0,2887
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	13 (4,5)				

Häufige UE nach SOC und PT						
Jegliche UE nach SOC und PT (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert¹
SOC – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	43 (14,8)	0,87 [0,60; 1,26]	0,84 [0,54; 1,31]	-2,30 [-8,25; 3,65]	0,5327
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	50 (17,1)				
SOC – Augenerkrankungen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	43 (14,8)	0,90 [0,62; 1,32]	0,88 [0,57; 1,39]	-1,61 [-7,51; 4,29]	0,6814
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	48 (16,4)				
PT – Diabetische Retinopathie						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	24 (8,3)	0,93 [0,55; 1,58]	0,92 [0,52; 1,65]	-0,63 [-5,18; 3,92]	0,8475
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	26 (8,9)				
SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	47 (16,2)	1,10 [0,75; 1,61]	1,12 [0,71; 1,76]	1,48 [-4,39; 7,36]	0,6814
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	43 (14,7)				

Häufige UE nach SOC und PT						
Jegliche UE nach SOC und PT (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert¹
<i>PT – Erbrechen</i>						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	11 (3,8)	1,01 [0,44; 2,29]	1,01 [0,43; 2,36]	0,03 [-3,07; 3,12]	1,0000
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	11 (3,8)				
<i>PT – Übelkeit</i>						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	9 (3,1)	0,91 [0,37; 2,20]	0,90 [0,36; 2,26]	-0,32 [-3,21; 2,57]	0,8865
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	10 (3,4)				
<i>PT – Diarrhö</i>						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	10 (3,4)	1,68 [0,62; 4,56]	1,70 [0,61; 4,75]	1,39 [-1,26; 4,05]	0,3133
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	6 (2,1)				
SOC – Erkrankungen des Nervensystems						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	40 (13,8)	1,03 [0,69; 1,56]	1,04 [0,65; 1,67]	0,44 [-5,13; 6,00]	0,9158
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	39 (13,4)				

Häufige UE nach SOC und PT						
Jegliche UE nach SOC und PT (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert¹
<i>PT – Kopfschmerzen</i>						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	17 (5,9)	1,07 [0,55; 2,08]	1,07 [0,53; 2,17]	0,38 [-3,38; 4,14]	0,8927
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	16 (5,5)				
SOC – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	36 (12,4)	0,91 [0,60; 1,38]	0,89 [0,55; 1,45]	-1,28 [-6,76; 4,19]	0,6814
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	40 (13,7)				
SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	36 (12,4)	0,98 [0,64; 1,50]	0,98 [0,60; 1,60]	-0,26 [-5,64; 5,12]	0,9441
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	37 (12,7)				
<i>PT – Husten</i>						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	9 (3,1)	0,82 [0,35; 1,96]	0,82 [0,33; 2,01]	-0,66 [-3,62; 2,29]	0,7521
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	11 (3,8)				

Häufige UE nach SOC und PT						
Jegliche UE nach SOC und PT (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert¹
<i>PT – Schmerzen im Oropharynx</i>						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	8 (2,8)	0,81 [0,32; 2,01]	0,80 [0,31; 2,06]	-0,67 [-3,48; 2,15]	0,6814
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	10 (3,4)				
SOC – Untersuchungen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	19 (6,6)	1,06 [0,57; 1,98]	1,07 [0,55; 2,08]	0,39 [-3,58; 4,35]	0,8978
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	18 (6,2)				
SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	18 (6,2)	1,07 [0,56; 2,03]	1,07 [0,54; 2,12]	0,38 [-3,48; 4,25]	0,8978
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	17 (5,8)				
<i>PT – Hypoglykämie</i>						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	10 (3,4)	2,52 [0,80; 7,93]	2,57 [0,80; 8,29]	2,08 [-0,41; 4,57]	0,1127
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	4 (1,4)				

Häufige UE nach SOC und PT						
Jegliche UE nach SOC und PT (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert¹
SOC – Herzerkrankungen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	16 (5,5)	1,46 [0,69; 3,10]	1,49 [0,68; 3,27]	1,75 [-1,67; 5,17]	0,3699
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	11 (3,8)				
SOC – Gefäßerkrankungen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	11 (3,8)	1,11 [0,48; 2,57]	1,11 [0,46; 2,66]	0,37 [-2,66; 3,40]	0,8712
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	10 (3,4)				
SOC – Psychiatrische Erkrankungen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	8 (2,8)	0,73 [0,30; 1,79]	0,72 [0,29; 1,83]	-1,01 [-3,89; 1,88]	0,5328
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	11 (3,8)				
SUE nach SOC und PT						
SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Insulin glargin 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	290	10 (3,4)	3,36 [0,93; 12,07]	3,44 [0,94; 12,63]	2,42 [0,02; 4,82]	0,0513
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	3 (1,0)				
<p>1: Die Berechnung der p-Werte erfolgte zweiseitig und basierte auf dem Barnard-Test, wenn entweder ein Wert ≤ 5 oder die Summe aller Zahlen in den Feldern der Vierfeldertafel ≤ 200 betrug. Andernfalls basierte die Berechnung der p-Werte auf dem Fishers exaktem Test (siehe Tabelle 4-35).</p> <p>E: Einheit; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse</p>						

Tabelle 4-38 zeigt die Anteile der Patienten, bei denen häufige UE auftraten. Ereignisse werden dargestellt, wenn in mindestens einem Studienarm bei mindestens 10 Patienten ein UE nach SOC oder PT auftrat.

In beiden Studienarmen wurden bei fast allen häufigen UE nach SOC und PT keine signifikanten Unterschiede festgestellt (beispielhaft: jegliche UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; RR [95%-KI]: 1,01 [0,87; 1,17]; p-Wert: 0,9338, siehe Tabelle 4-38). Im PT Rückenschmerzen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Insulin icodec (RR [95%-KI]: 0,30 [0,11; 0,79]; p-Wert: 0,0097, siehe Tabelle 4-38). Häufige (d. h. bei ≥ 10 Patienten) schwere UE traten nicht auf (es erfolgt keine tabellarische Darstellung), jedoch traten häufige SUE nach SOC auf (Stoffwechsel und Ernährungsstörungen). Ein statistisch signifikanter Unterschied lag hier nicht vor.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT		
Studienarm	N	n (%)
ONWARDS 6 (SAS, In-Trial)		
SOC – Erkrankungen des Nervensystems		
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	2 (0,7)
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	0
PT – Hirnblutung		
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	1 (0,3)
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	0
PT – Intrakranielle Blutung		
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	1 (0,3)
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	0
SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	0
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	1 (0,3)
PT – Insulinresistenz		
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	0
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	1 (0,3)
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse		

In Tabelle 4-39 sind die UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach SOC und PT dargestellt. Während im Studienarm mit Insulin icodec eine Hirnblutung sowie eine intrakranielle Blutung zu den Therapieabbrüchen führten, war der Therapieabbruch im Studienarm mit Insulin degludec durch eine Insulinresistenz bedingt.

4.3.1.3.1.3.3 Kardiovaskuläre UE

Tabelle 4-40: Ergebnisse für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kardiovaskuläre UE						
Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert¹
ONWARDS 6 (SAS, In-Trial)						
Jegliche kardiovaskuläre UE						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	3 (1,0)	1,01 [0,20; 4,95]	1,01 [0,20; 5,03]	0,01 [-1,63; 1,65]	1,0000
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	3 (1,0)				
Schwere kardiovaskuläre UE						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	2 (0,7)	2,01 [0,18; 22,09]	2,02 [0,18; 22,41]	0,35 [-0,82; 1,51]	0,6018
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	1 (0,3)				
Schwerwiegende kardiovaskuläre UE						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	2 (0,7)	0,67 [0,11; 3,99]	0,67 [0,11; 4,03]	-0,34 [-1,84; 1,16]	0,7521
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	3 (1,0)				
<p>1: Die Berechnung der p-Werte erfolgte zweiseitig und basierte auf dem Barnard-Test, wenn entweder ein Wert ≤ 5 oder die Summe aller Zahlen in den Feldern der Vierfeldertafel ≤ 200 betrug. Andernfalls basierte die Berechnung der p-Werte auf dem Fishers exaktem Test (siehe Tabelle 4-35).</p> <p>E: Einheit; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse</p>						

In beiden Studienarmen gab es vergleichbar wenige jegliche, schwere und schwerwiegende kardiovaskuläre UE. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde somit nicht festgestellt (siehe Tabelle 4-40).

4.3.1.3.1.3.4 UESI

Tabelle 4-41: Ergebnisse für UESI aus ONWARDS 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UESI						
Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert¹
ONWARDS 6 (SAS, In-Trial)						
Jegliche Hypersensitivitätsreaktionen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	36 (12,4)	0,86 [0,57; 1,31]	0,84 [0,52; 1,36]	-1,97 [-7,50; 3,56]	0,5328
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	42 (14,4)				
Schwere Hypersensitivitätsreaktionen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	3 (1,0)	3,02 [0,32; 28,87]	3,04 [0,31; 29,41]	0,69 [-0,65; 2,04]	0,3299
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	1 (0,3)				
Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	0	0,34 [0,01; 8,20]	0,33 [0,01; 8,24]	-0,34 [-1,01; 0,33]	0,5125
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	1 (0,3)				
Jegliche Reaktionen an der Injektionsstelle						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	1 (0,3)	0,50 [0,05; 5,52]	0,50 [0,05; 5,56]	-0,34 [-1,50; 0,82]	0,6814
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	2 (0,7)				

UESI						
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert¹
Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	0	Keine schweren Reaktionen an der Injektionsstelle			
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	0				
Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	0	Keine schwerwiegenden Reaktionen an der Injektionsstelle			
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	0				
Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)²						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	3 (1,0)	0,60 [0,15; 2,50]	0,60 [0,14; 2,53]	-0,68 [-2,57; 1,21]	0,5328
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	5 (1,7)				
Schwere Hypoglykämien						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	11 (3,8)	1,85 [0,69; 4,93]	1,88 [0,69; 5,15]	1,74 [-1,00; 4,47]	0,2472
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	6 (2,1)				

UESI						
Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert¹
Schwerwiegende Hypoglykämien						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	8 (2,8)	8,06 [1,01; 64,00]	8,26 [1,03; 66,43]	2,42 [0,42; 4,42]	0,0183
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	1 (0,3)				
Zusatzanalyse: SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT³						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	9 (3,1)	3,02 [0,83; 11,05]	3,09 [0,83; 11,51]	2,08 [-0,23; 4,38]	0,0791
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	3 (1,0)				
PT – Hypoglykämie						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	8 (2,8)	8,06 [1,01; 64,00]	8,26 [1,03; 66,43]	2,42 [0,42; 4,42]	0,0183
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	1 (0,3)				
PT – Hypoglykämischer Anfall						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	1 (0,3)	1,01 [0,06; 16,02]	1,01 [0,06; 16,18]	0,00 [-0,95; 0,95]	1,0000
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	1 (0,3)				

UESI						
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹
<i>PT –Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie</i>						
Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	290	0	0,34 [0,01; 8,20]	0,33 [0,01; 8,24]	-0,34 [-1,01; 0,33]	0,5125
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	1 (0,3)				
<p>1: Die Berechnung der p-Werte erfolgte zweiseitig und basierte auf dem Barnard-Test, wenn entweder ein Wert ≤ 5 oder die Summe aller Zahlen in den Feldern der Vierfeldertafel ≤ 200 betrug. Andernfalls basierte die Berechnung der p-Werte auf dem Fishers exaktem Test (siehe Tabelle 4-35).</p> <p>2: Die Auswertung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien erfolgte in der G-BA-konformen Operationalisierung. Im Hinblick auf Angaben der Fachinformation und Publikationen können Unsicherheiten bei der Datenerhebung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien nicht ausgeschlossen werden. Daher wurde zur umfassenderen Darstellung eine zusätzliche Analyse durchgeführt, die die Patientenzahlen mit mindestens einer – in Anlehnung an die Klassifikation der ADA – klinisch signifikanten Hypoglykämie erfasst (basierend auf einem Blutglucose-Wert von $< 3,0$ mmol/l [54 mg/dl] [2]). Die Auswertung zeigt im Studienarm mit Insulin icodec 263 Patienten, die mindestens eine klinisch signifikante Hypoglykämie aufweisen, und im Studienarm mit Insulin degludec 100 E/ml 250 Patienten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen lag nicht vor (RR [95-%-KI]: 1,06 [1,00; 1,12], p-Wert: 0,0722, siehe auch Anhang 4-G).</p> <p>3: Die folgenden mit Hypoglykämien assoziierten PT wurden verwendet: Glykopenie, Hypoglykämie, hypoglykämischer Krampfanfall, Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie, hypoglykämische Enzephalopathie, hypoglykämisches Koma, hypoglykämischer Schock, Hypoglykämie nicht wahrgenommen, Neuroglykopenie, postprandiale Hypoglykämie. Die Ergebnisse einer analogen Analyse sind auch im EPAR dargestellt [8].</p> <p>ADA: American Diabetes Association; E: Einheit; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis;</p> <p>OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse</p>						

Im Verlauf von ONWARDS 6 traten in der Studienpopulation in beiden Studienarmen eine vorwiegend vergleichbare Anzahl an UESI auf. Dabei war die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis in fast allen Kategorien der schweren oder schwerwiegenden UESI sehr gering. Die Anzahl an Patienten mit mindestens einer nicht schweren symptomatischen (Erläuterungen dazu siehe Fußnote 2 der Tabelle 4-41) oder schweren Hypoglykämie (gemäß der für den G-BA relevanten Operationalisierung) war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studienarmen.

Es traten statistisch signifikant mehr Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Studienarm mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml als im Vergleichsarm auf (8 vs. 1 Patienten). Das Auftreten der schwerwiegenden Hypoglykämien wurde genauer untersucht. Eine zusätzliche Analyse, die auch die europäische Zulassungsbehörde (EMA) im EPAR dargestellt hat, wurde unter Einbeziehung von SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT (u. a. hypoglykämischer Krampfanfall oder Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie) durchgeführt [8]. Die zusätzliche Analyse ergab 3 weitere Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis und einer daraus resultierenden Verteilung von 9 vs. 3 Patienten (Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml vs. Vergleichsarm). In der Gesamtbetrachtung aller Hypoglykämie-assoziierten PT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-41).

Bei Betrachtung der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie ist festzuhalten, dass nicht alle Patienten notärztlich oder im Krankenhaus behandelt wurden. Die Hypoglykämien dieser Patienten wurden z. B. auf Grund von Bewusstlosigkeit oder eingetrübtem Bewusstsein als SUE eingestuft, konnten aber durch die Hilfe Angehöriger oder von Arbeitskollegen gelöst werden. Bei einem Patienten war es unwahrscheinlich, dass ein Zusammenhang mit Insulin icodec und der schwerwiegenden Hypoglykämie bestand, da diese 1 Monat nach Absetzen von Insulin icodec auftrat. Des Weiteren traten einige Hypoglykämien im Zusammenhang mit externen Faktoren wie z. B. bei körperlicher Anstrengung, gastro-intestinaler Infektion und ausgelassenen Mahlzeiten auf [5]. Darüber hinaus führten die schwerwiegenden Hypoglykämien nicht zum Therapieabbruch (siehe Abbildung 4-7, CSR-Tabelle 14.3.1.18 [5]).

Die numerisch unterschiedliche Anzahl an Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Studienarm mit Insulin icodec gegenüber dem Vergleichsarm ist womöglich auch auf die fehlenden Erfahrungswerte bei der Titration der Insulindosen für Patienten mit T1DM zurückzuführen. Insulin icodec wurde primär für Patienten mit T2DM entwickelt, allerdings wurde eine wirksame und sichere Anwendung auch bei Patienten mit T1DM angenommen, sodass auf eine Studie zur Dosisfindung bei Patienten mit T1DM für die Zulassung verzichtet wurde. ONWARDS 6 ist somit die erste multizentrische, internationale klinische Studie, in der ein 1 × wöchentlich zu verabreichendes Basalinsulin bei Erwachsenen mit T1DM eingesetzt wurde, um die Wirksamkeit und Sicherheit über einen ausreichend langen Zeitraum zu untersuchen. In der Studienplanung der ONWARDS 6 wurde deswegen ein standardisierter, auf FPG-Werten basierender Titrationsalgorithmus gewählt, um eine bestmögliche Senkung des HbA_{1c} Wertes zu erzielen und hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen – v. a. Ketoazidosen – vorzubeugen. Dieser Titrationsalgorithmus ist so im deutschen Therapiealltag nicht üblich.

Der einzige Fall einer SUE, die als Ketoazidose kategorisiert wurde, wurde bei einem Patienten im Studienarm mit Insulin icodec beobachtet, bei dem die Behandlung mit Insulin icodec bereits mehr als einen Monat zurücklag. Rückblickend kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Titrationsalgorithmus in ONWARDS 6 zum Nachteil von Insulin icodec gewählt wurde.

Demgegenüber hatten die Patienten im Vergleichsarm bereits jahrelange Erfahrungen mit der Titration und der Anwendung von 1 bis $2 \times$ täglich zu verabreichenden Basalinsulinen. Insbesondere die Patienten, die Insulin degludec 100 E/ml vor Studienbeginn und während der Studie erhielten (Anteil ca. 40 %), waren mit dem angewendeten Insulin und dem Verhalten in Sondersituationen (wie z. B. körperliche Aktivität, Fastenperioden) vertraut. Entsprechend ist im Vergleichsarm mit weniger Hypoglykämien zu rechnen als im Studienarm mit Insulin icodec.

In der Praxis wird im Rahmen der Therapieindividualisierung üblicherweise ein patientenindividuell angepasster Titrationsalgorithmus, bei den meisten Patienten mit T1DM unter Zuhilfenahme eines CGM, angewendet. Kleinere Titrationssschritte (10 E anstelle von 20 E pro Woche), längere Titrationsintervalle (Titration alle 4 Wochen anstelle von jeder Woche), um das Erreichen eines Steady-State abzuwarten, oder auch eine Anpassung des Bolusinsulins, könnten im klinischen Praxisalltag das Auftreten von Hypoglykämien reduzieren. Vor diesem Hintergrund ist im Therapiealltag bei der Behandlung Erwachsener mit T1DM mit Insulin icodec mit einer niedrigeren Anzahl von Hypoglykämien im Vergleich zum Studienergebnis der ONWARDS 6 zu rechnen. Es kann angenommen werden, dass Insulin icodec ein adäquates Sicherheitsprofil bei Patienten mit T1DM besitzt.

4.3.1.3.1.3.5 Fazit zur Sicherheit

Im überwiegenden Anteil der UE-Auswertungen bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml. Es wurden auch keine Studienabbrüche aufgrund von UE festgestellt.

Im Verlauf von ONWARDS 6 gab es in der Studienpopulation in beiden Studienarmen eine vergleichbare Anzahl an UESI. Dabei waren schwere oder schwerwiegende UESI sehr selten und schwere sowie schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle kamen nicht vor. Die Anzahl an Patienten mit mindestens einer nicht schweren symptomatischen, klinisch signifikanten Hypoglykämie¹⁸ oder schweren Hypoglykämie war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studienarmen. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Studienarm mit Insulin icodec war statistisch signifikant höher als im Vergleichsarm auf (8 vs. 1 Patienten).

¹⁸ Die Auswertung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien erfolgte in der G-BA-konformen Operationalisierung. Im Hinblick auf Angaben der Fachinformation und Publikationen können Unsicherheiten bei der Datenerhebung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien nicht ausgeschlossen werden. Daher wurde zur umfassenderen Darstellung eine zusätzliche Analyse durchgeführt, die die Patientenzahlen mit mindestens einer – in Anlehnung an die Klassifikation der ADA – klinisch signifikanten Hypoglykämie erfasst (basierend auf einem Blutglucose-Wert von $< 3,0$ mmol/l [54 mg/dl] [2]). Die Auswertung zeigt im Studienarm mit Insulin icodec 263 Patienten, die mindestens eine klinisch signifikante Hypoglykämie aufweisen, und im Studienarm mit Insulin degludec 100 E/ml 250 Patienten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen lag nicht vor (RR [95%-KI]: 1,06 [1,00; 1,12], p-Wert: 0,0722, siehe auch Anhang 4-G).

Eine zusätzliche, auch von der Zulassungsbehörde beurteilte, Analyse unter Einbeziehung von SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT ergab 3 weitere Patienten mit einem schwerwiegenden Ereignis, mit einer Verteilung von 9 vs. 3 Patienten (Interventionsarm vs. Vergleichsarm), ohne statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 4-41).

Hinsichtlich der numerisch unterschiedlichen Anzahl an Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Studienarm mit Insulin icodec gegenüber dem Vergleichsarm, waren womöglich sowohl der Titrationsalgorithmus als auch fehlende Erfahrungswerte nachteilig für Insulin icodec. Im klinischen Praxisalltag wird jedoch von selteneren Hypoglykämien ausgegangen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In ONWARDS 6 waren keine Subgruppenanalysen a priori geplant. Daher wurden für das vorliegende Dossier Post-hoc-Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte nach den folgenden Merkmalen durchgeführt, um den Anforderungen der Dossievorlage zu entsprechen:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)
- Baseline-HbA_{1c}-Wert (≤ 8,5 %, > 8,5 %)
- Geographische Region (Europa, Nordamerika, Asien)
- Abstammung (kaukasisch, nicht kaukasisch)

Tabelle 4-42: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt ONWARDS 6	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	HbA _{1c} (≤ 8,5 %, > 8,5 %)	Geographische Region (Europa, Nordamerika, Asien)	Abstammung (kaukasisch, nicht kaukasisch)
Mortalität					
Anzahl der Todesfälle	○	○	○	○	○
Morbidität					
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	○	○	○	○	○
Änderung des Körpergewichts	○	○	○	○	○
Sicherheit					
UE Gesamtraten ¹	○	○	○	○	○
Häufige UE nach SOC und PT ²	○	○	○	○	○
Kardiovaskuläre UE	○	○	○	○	○
UESI ¹	○	○	○	○	○
<p>○: Post-Hoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>1: Für folgende Endpunkte gab es keine Ereignisse, daher erfolgte keine Subgruppenanalyse: Studienabbrüche aufgrund von UE, schwere und schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle, eine Darstellung in Tabelle 4-43 erfolgt daher nicht.</p> <p>2: Für jegliche häufige UE nach SOC und PT (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm; siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2) wurden außer für Rückenschmerzen keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation festgestellt, schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT traten nicht oder nicht häufig auf (≤ 9 Patienten) bzw. war der Unterschied für das SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen nicht signifikant; entsprechend erfolgte keine Subgruppenanalyse und es erfolgt keine Darstellung in Tabelle 4-43.</p> <p>HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A1c; PT: Preferred Term SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse</p>					

Tabelle 4-43: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für ONWARDS 6

Endpunkt ^{1,2} ONWARDS 6	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	HbA _{1c} (≤ 8,5 %, > 8,5 %)	Geographische Region (Europa, Nordamerika, Asien)	Abstammung (kaukasisch, nicht kaukasisch)
Mortalität					
Anzahl der Todesfälle	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Morbidität²					
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	0,3483	0,1093	0,7183	0,2205	0,3527
Änderung des Körpergewichts	0,1662	0,5788	0,9657	0,8996	0,6063
Sicherheit¹					
UE Gesamtraten					
Jegliche UE; auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse	0,0358	0,6073	0,1960	0,3722	0,8706
Schwere UE	0,0930	0,2030	0,3185	0,9156	0,5933
SUE	0,1215	0,3934	0,5766	0,5970	0,2515
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,4005	0,4000	0,4066	n. b.	n. b.
Schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse	0,3752	0,1405	0,1831	0,4813	0,7962
SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse	0,5583	0,2379	0,6029	0,8377	0,4592
Jegliche häufige UE nach PT					
Rückenschmerzen	0,1548	0,7116	0,7699	0,5738	0,4830
Kardiovaskuläre UE					
Jegliche kardiovaskuläre UE	0,3834	0,2896	0,9421	n. b.	n. b.
Schwere kardiovaskuläre UE	0,3714	0,4000	0,3644	n. b.	n. b.
Scherwiegende kardiovaskuläre UE	0,6740	0,1851	0,7610	n. b.	n. b.

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

Endpunkt ^{1,2} ONWARDS 6	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	HbA _{1c} (≤ 8,5 %, > 8,5 %)	Geographische Region (Europa, Nordamerika, Asien)	Abstammung (kaukasisch, nicht kaukasisch)
UESI					
Jegliche Hypersensitivitäts- reaktionen	0,1636	0,2246	0,9257	0,4285	0,3756
Schwere Hypersensitivitäts- reaktionen	0,4910	n. b.	0,2290	n. b.	n. b.
Schwerwiegende Hypersensitivitäts- reaktionen	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Jegliche Reaktionen an der Injektionsstelle	0,4008	n. b.	0,3621	n. b.	n. b.
Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien	0,8955	n. b.	n. b.	0,5527	0,2524
Schwere Hypoglykämien	0,1383	0,0306	0,1764	0,5053	0,4741
Schwerwiegende Hypoglykämien	0,0418	n. b.	0,5895	n. b.	n. b.
n. b.: nicht berechenbar					
1: Für folgende Endpunkte gab es keine Ereignisse, daher erfolgte keine Subgruppenanalyse: Studienabbrüche aufgrund von UE, schwere und schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle.					
2: Für jegliche häufige UE nach SOC und PT (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm; siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2) wurden außer für Rückenschmerzen keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation festgestellt, schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT traten nicht auf nicht häufig auf (≤ 9 Patienten) bzw. war der Unterschied für das SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen nicht signifikant; entsprechend erfolgte keine Subgruppenanalyse.					
3: Für Morbiditätseindpunkte wurde der nicht-adjustierte, zweiseitige Interaktions-p-Wert der Behandlung-Subgruppen-Interaktion mit dem F-Test berechnet. Für die Sicherheitseindpunkte wurde der zweiseitige Interaktions-p-Wert der Subgruppen mit dem Breslow-Day-Test berechnet.					
HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin A1c; PT: Preferred Term SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse					

Die meisten Interaktions-p-Werte sind nicht signifikant (siehe Tabelle 4-43). Für die Endpunkte jegliche UE, jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse und schwerwiegende Hypoglykämien wurde eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (männlich; weiblich) festgestellt. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien wurde eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) festgestellt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne signifikante Interaktions-p-Werte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalyse unterschiedlicher Endpunkte

Gesamtrate UE							
Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹	
ONWARDS 6 (SAS, In-Trial)							
Jegliche UE – Geschlechts-Kategorie (männlich, weiblich)							
Interaktions-p-Wert: 0,0358 ²							
männlich	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	165	131 (79,4)	0,95 [0,86; 1,06]	0,78 [0,45; 1,35]	-3,75 [-12,08; 4,58]	0,4040
	Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	172	143 (83,1)				
weiblich	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	125	109 (87,2)	1,13 [1,00; 1,27]	1,98 [1,00; 3,89]	9,70 [0,21; 19,19]	0,0638
	Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	120	93 (77,5)				

Gesamtrate UE							
Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert¹	
Jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse – Geschlechts-Kategorie (männlich, weiblich)							
Interaktions-p-Wert: 0,0358²							
männlich	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	165	131 (79,4)	0,95 [0,86; 1,06]	0,78 [0,45; 1,35]	-3,75 [-12,08; 4,58]	0,4040
	Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	172	143 (83,1)				
weiblich	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	125	109 (87,2)	1,13 [1,00; 1,27]	1,98 [1,00; 3,89]	9,70 [0,21; 19,19]	0,0638
	Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	120	93 (77,5)				
Schwerwiegende Hypoglykämien – Geschlechts-Kategorie (männlich, weiblich)							
Interaktions-p-Wert: 0,0418²							
männlich	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	165	7 (4,2)	15,63 [0,90; 271,55]	16,32 [0,92; 288,16]	4,24 [1,17; 7,32]	0,0066
	Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	172	0				
weiblich	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	125	1 (0,8)	0,96 [0,06; 15,17]	0,96 [0,06; 15,52]	-0,03 [-2,29; 2,22]	1,0000
	Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	120	1 (0,8)				
Schwere Hypoglykämien – Alters-Kategorie (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)							
Interaktions-p-Wert: 0,0306²							
< 65 Jahre	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	267	11 (4,1)	2,79 [0,90; 8,66]	2,87 [0,90; 9,12]	2,64 [-0,14; 5,43]	0,0695
	Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	271	4 (1,5)				

Gesamtrate UE							
Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹	
65 Jahre ^1	Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml	23	0	0,18 [0,01; 3,61]	0,17 [0,01; 3,67]	-9,52 [-22,08; 3,03]	0,1612
	Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	21	2 (9,5)				

1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert nach Fishers exaktem Test oder Barnard-Test (siehe Tabelle 4-35)
2: Die Berechnung zweiseitiger Interaktions-p-Werte für Subgruppen wurde mit dem Breslow-Day-Test für Homogenität über 2x2xk-Kontingenztafeln für k Ebenen jeder Subgruppe durchgeführt.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis;
OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; UE: unerwünschte Ereignisse

Für jegliche UE, jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse und schwerwiegende Hypoglykämien besteht eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (männlich, weiblich). Für schwere Hypoglykämien besteht eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre). Im Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien gab es in der Subgruppe der weiblichen Patientinnen keinen statistisch signifikanten Unterschied, während bei männlichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin icodec vorlag. In allen anderen untersuchten Endpunkten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hypoglykämie war in der Subgruppe Geschlecht sehr gering. Darüber hinaus spiegelten sich potenzielle Effektmodifikationen nicht in allen Endpunkten und Endpunktbeurteilungen wider. Von einer tatsächlichen Effektmodifikation durch die Subgruppe Geschlecht wird nicht ausgegangen. Somit ist Insulin icodec für alle Patienten – unabhängig von Geschlecht, Alter, HbA_{1c}-Wert zu Baseline, geographischer Region oder Abstammung – wirksam und sicher.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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).

ONWARDS 6

- Studienbericht [5]
- Publikation [4]
- Studienregistereintrag [13-18]

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. 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 4-45: 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 drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-46: 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>
Nicht zutreffend					

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 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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 4-48: 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>
Nicht zutreffend						

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 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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 4.3.1.3.1.1.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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 4-50: 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>
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-52: 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 4-53: 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 4.3.1.3.1.1.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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

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

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

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 4.3.1.4 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Insulin icodec stützt sich auf ONWARDS 6 (NN1436-4625) (Evidenzstufe Ib gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV). Durch das randomisierte Studiendesign, das geringe Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2) und die Umsetzung der zVT (operationalisiert als ICT mit Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml) sind die Daten dieser Studie in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientyp für die Nutzenbewertung von Insulin icodec im vorliegenden Modul sachgerecht nutzbar. Die Ergebnisse sind repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Die im Dossier präsentierte Datenlage ermöglicht somit eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von Insulin icodec anhand von Ergebnissen von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml im Vergleich zur zVT Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml.

In ONWARDS 6 wurden patientenrelevante Endpunkte (Änderung des HbA_{1c}-Wertes, Änderung des Körpergewichts, UE und UESI [z. B. Hypoglykämien]) – sowie weitere klinisch relevante Morbiditätsendpunkte (z. B. Gesamt-Insulinverbrauch, Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes, Zeit im Zielbereich), die im vorliegenden Modul ergänzend dargestellt werden – erfasst.

Durch die lange Beobachtungsdauer von ca. 57 Wochen für beide Studienarme kann der Zusatznutzen von Insulin icodec auch hinsichtlich mittelfristiger Effekte bewertet werden. Insgesamt wurden 582 Patienten entsprechend dem Anwendungsgebiet von Insulin icodec in die Studie eingeschlossen. Im vorliegenden Modul werden die Ergebnisse von 290 Patienten im Interventionsarm (Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml) und 292 Patienten im Vergleichsarm (Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml) dargestellt. Trotz des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig und die Studienqualität insgesamt als hoch zu bewerten (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Daher können valide Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin icodec getroffen werden.

Zusammenfassend ist die Aussagekraft von ONWARDS 6 hoch und die Aussagekraft der Daten wird mit der Kategorie Hinweis bewertet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.4 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der

Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec zur Behandlung von Erwachsenen mit T1DM, die bereits mit Insulin behandelt sind, basiert auf § 5 Absatz 7 AM-NutzenV. Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse sowie deren Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Insulin icodec ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-56: Übersicht der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml gegenüber der zVT Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml auf Endpunktebene

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	Insulin icodec vs. Insulin degludec 100 E/ml¹ Effektschätzer ¹ [95-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Mortalität</i>		
Anzahl Todesfälle	Anzahl Patienten mit Ereignis: 1 vs. 0 RR: 3,02 [0,12; 73,84] p-Wert: 0,3699	Zusatznutzen nicht belegt

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	Insulin icodec vs. Insulin degludec 100 E/ml¹ Effektschätzer ¹ [95-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Morbidität			
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	LS-MW in Woche 52: -0,37 % vs. -0,54 % ETD: 0,17 [0,02; 0,31] p-Wert: 0,0213 Hedges' g: -0,21 [-0,38; -0,05]	Zusatznutzen nicht belegt	
Änderung des Körpergewichts	LS-MW in Woche 52: 1,25 kg vs. 1,67 kg ETD: -0,42 [-1,20; 0,37] p-Wert: 0,2958		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Nicht erhoben		Zusatznutzen nicht belegt	
Sicherheit			
UE	Gesamtraten (jegliche UE, schwere UE und SUE; auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse)	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die Raten schwerer UE und SUE waren in beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich und insgesamt niedrig.	Zusatznutzen nicht belegt
	Therapie- und Studienabbrüche aufgrund von UE	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Es traten in beiden Studienarmen keine Studienabbrüche aufgrund von UE auf. In beiden Studienarmen gab es < 1 % Therapieabbrüche aufgrund von UE.	
	Häufige UE nach SOC und PT	Bei fast allen häufigen UE nach SOC und PT wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Im PT Rückenschmerzen gab es einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Behandlung mit Insulin icodec. Es traten keine häufigen schweren UE nach SOC und PT auf. Für häufige SUE nach SOC und PT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied	
	Kardiovaskuläre Ereignisse	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die Raten jeglicher, schwerer und schwerwiegender kardiovaskulärer UE waren in beiden Studienarmen nahezu gleich und insgesamt niedrig.	
	UESI (Hypersensitivitätsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, nicht schwere symptomatische, schwere und schwerwiegende Hypoglykämien)	Es bestehen in fast allen UESI-Kategorien keine signifikanten Unterschiede. Hypersensitivitätsreaktionen traten in beiden Studienarmen vergleichbar häufig auf.	Zusatznutzen nicht belegt

Nutzendimension Bezeichnung des Endpunkts	Insulin icodec vs. Insulin degludec 100 E/ml¹ Effektschätzer¹ [95-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	<p>Es traten in beiden Studienarmen keine schweren oder schwerwiegenden Reaktionen an der Injektionsstelle auf.</p> <p>Es bestehen außerdem keine signifikanten Unterschiede bei nicht schweren symptomatischen² und schweren Hypoglykämien.</p> <p>Statistisch signifikant mehr schwerwiegende Hypoglykämien³ wurden im Studienarm mit Insulin icodec festgestellt. Eine zusätzliche Analyse von SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT⁴ zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede.</p>	
<p>1: Der dargestellte Vergleich bezieht sich auf Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml vs. Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml.</p> <p>2: Die Auswertung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien erfolgte in der G-BA-konformen Operationalisierung. Im Hinblick auf Angaben der Fachinformation und Publikationen können Unsicherheiten bei der Datenerhebung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien nicht ausgeschlossen werden. Daher wurde zur umfassenderen Darstellung eine zusätzliche Analyse durchgeführt, die die Anzahl der Patienten mit mindestens einer – in Anlehnung an die Klassifikation der ADA – klinisch signifikanten Hypoglykämie erfasst (basierend auf einem Blutglucose-Wert von < 3,0 mmol/l [54 mg/dl] [2]). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (siehe auch Anhang 4-G).</p> <p>3: Hierbei wurden die schwerwiegenden Hypoglykämien unter den SUE mithilfe des PT Hypoglykämie ermittelt (siehe auch Tabelle 4-35).</p> <p>4: Die folgenden mit Hypoglykämien assoziierten PT wurden verwendet: Glykopenie, Hypoglykämie, hypoglykämischer Krampfanfall, Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie, hypoglykämische Enzephalopathie, hypoglykämisches Koma, Schock hypoglykämisch, Hypoglykämie nicht wahrgenommen, Neuroglykopenie, postprandiale Hypoglykämie</p> <p>E: Einheit; ETD: Estimated Treatment Difference; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Square Mittelwert; PT: Preferred Term; RR: Risk Ratio SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>		

Mortalität

Der Vergleich zwischen Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und der zVT Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml zeigt in der Endpunktkategorie Mortalität keinen statistisch signifikanten Unterschied. Im Studienarm mit Insulin icodec verstarb ein Patient infolge einer Hirnblutung, die durch einen Sturz verursacht wurde. Dieser Sturz stand nicht im Zusammenhang mit der Behandlung mit Insulin icodec.

Ein Zusatznutzen für Insulin icodec ist nicht belegt.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Insulin icodec in der Endpunktkategorie Morbidität wurde anhand der Endpunkte Änderung des HbA_{1c}-Wertes und Änderung des Körpergewichts in der Studie ONWARDS 6 untersucht.

Gemäß der S3-Leitlinie der DDG [3] ist die Vorbeugung von diabetesassoziierten Komplikationen u. a. durch die Senkung des HbA_{1c}-Wertes ein zentrales Therapieziel des T1DM. Insulin icodec demonstrierte in ONWARDS 6 eine effektive Blutzuckerkontrolle, die sich durch eine schnelle, in den ersten 10 Wochen, und anhaltende Senkung des durchschnittlichen HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Baseline auszeichnete (siehe Abbildung 4-2). Zwischen der Behandlung mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml und der mit Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml lag zwar im Endpunkt Änderung des HbA_{1c}-Wertes ein statistisch signifikanter Unterschied vor, dieser sehr geringe Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant (ETD [95%-KI]: 0,17 % [0,02; 0,31]; p-Wert = 0,0213; Hedges' g [95%-KI]: -0,21 [-0,38; -0,05], siehe Tabelle 4-22). Der Unterschied ist durch die stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes während der Extensionsphase im Vergleichsarm begründet, die Senkung des HbA_{1c}-Wertes unter Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml blieb hingegen über den gesamten Studienzeitraum nahezu konstant. Zur Auswertung des primären Endpunkts (HbA_{1c}-Änderung nach 26 Wochen [Hauptphase]) bestand kein Unterschied zwischen den Studienarmen – die Nicht-Unterlegenheit wurde bestätigt [4, 5].

Der 2. Morbiditätsendpunkt, die Änderung des Körpergewichts, stellt für Patienten mit T1DM einen patientenrelevanten Endpunkt dar [3, 6]. Etwa 50 bis 60% der Erwachsenen mit T1DM sind übergewichtig (BMI > 25) [3] und gleichzeitig ist eine Gewichtszunahme eine unerwünschte Nebenwirkung von Insulinen und deren Analoga. Weitere Gewichtszunahmen können das Risiko von Komorbiditäten wie der koronaren Herzkrankheit erhöhen oder in einigen Patientengruppen zum Auslassen von Insulininjektionen führen. Insbesondere junge Frauen mit T1DM lassen aus Angst vor einer Gewichtszunahme oft Insulininjektionen aus [7]. Im Studienarm mit Insulin icodec nahmen die Patienten lediglich geringfügig im erwarteten Rahmen zu. Die Sorge der Patienten vor einer übermäßigen Gewichtszunahme durch die Umstellung auf Insulin icodec kann durch diese Studienergebnisse genommen werden. Gegenüber Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml besteht für Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml kein statistisch signifikanter Unterschied in der Änderung des Körpergewichts (ETD [95%-KI]: -0,42 kg [-1,20; 0,37]; p-Wert = 0,2958; siehe Tabelle 4-25).

Darüber hinaus zeigten auch die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Endpunkte Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes sowie Zeit im Zielbereich eine effektive Glucosekontrolle durch Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml. Insbesondere die Zeiten unterhalb der Zielbereiche waren in beiden Studienarmen vergleichbar niedrig und haben die international empfohlenen Zielwerte nicht überschritten (siehe Tabelle 4-41) [2]. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen lag nicht vor. Der Gesamt-Insulinverbrauch war in beiden Studienarmen vergleichbar, sodass es hier keinen statistisch signifikanten Unterschied gab.

Zusammenfassend zeigten die Endpunkte Änderung des HbA_{1c}-Wertes, Änderung des Körpergewichts sowie die ergänzend dargestellten Morbiditätsendpunkte Änderung des Nüchternplasmaglukose-Wertes, Zeit im Zielbereich und der Gesamt-Insulinverbrauch keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Insulin icodec in der Endpunktkategorie Morbidität ist nicht belegt.

Sicherheit

Der Zusatznutzen von Insulin icodec in der Endpunktkategorie Sicherheit wurde u. a. anhand schwerer und schwerwiegender UE, UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse sowie kardiovaskulärer UE und prädefinierter UESI (Hypersensitivitätsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Hypoglykämien) untersucht.

Insulin icodec zeigte insgesamt ein adäquates Sicherheitsprofil. Die Raten jeglicher UE und UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse bei Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml waren vergleichbar mit Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml. Schwere UE und SUE – auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse – traten in beiden Studienarmen selten auf (beispielhaft SUE: Insulin icodec vs. Insulin degludec 100 E/ml, n (%): 24 (8,3) vs. 21 (7,2), RR: [95-%KI]: 1,15 [0,66; 2,02], p-Wert: 0,6814). Des Weiteren wurden sehr wenige kardiovaskuläre UE (≤ 1 %) und Therapieabbrüche durch UE (< 1 %), sowie keine Studienabbrüche durch UE in beiden Studienarmen festgestellt. Bei fast allen häufigen UE (d. h. bei ≥ 10 Patienten) nach SOC und PT wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Im PT Rückenschmerzen gab es einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Behandlung mit Insulin icodec. Es traten nur wenige, unterhalb des Schwellenwerts liegende, häufige schwere UE nach SOC und PT auf. Es gab häufige SUE im SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In beiden Studienarmen erlitten die Patienten keine schweren oder schwerwiegenden Reaktionen an der Injektionsstelle (jegliche Reaktionen an der Injektionsstelle erlitten 1 bzw. 2 Patienten). Hypersensitivitätsreaktionen traten vergleichbar häufig auf. Es bestehen außerdem keine signifikanten Unterschiede bei nicht schweren symptomatischen und schweren Hypoglykämien.

Es gab mehr Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Studienarm mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml als im Vergleichsarm (8 vs. 1 Patienten); dieser Unterschied war statistisch signifikant. Eine zusätzliche Analyse, die auch die Zulassungsbehörde beurteilt hat, wurde unter Einbeziehung von SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT (u. a. hypoglykämischer Krampfanfall oder Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie) durchgeführt [8]. Die zusätzliche Analyse ergab 3 weitere Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis mit einer Gesamtverteilung von 9 vs. 3 Patienten (Insulin icodec vs. Vergleichsarm). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. (Tabelle 4-41).

Bei Betrachtung der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie ist festzuhalten, dass nicht alle Patienten notärztlich oder im Krankenhaus behandelt wurden. Die Hypoglykämien dieser Patienten wurden z. B. auf Grund von Bewusstlosigkeit oder eingetrübtem Bewusstsein als SUE eingestuft, konnten aber durch die Hilfe Angehöriger oder von Arbeitskollegen gelöst werden. Bei einem Patienten war es unwahrscheinlich, dass ein Zusammenhang mit Insulin icodec und der schwerwiegenden Hypoglykämie bestand, da diese 1 Monat nach Absetzen von Insulin icodec auftrat. Des Weiteren traten einige Hypoglykämien im Zusammenhang mit externen Faktoren wie z. B. körperliche Anstrengung, gastrointestinale Infektion und ausgelassenen Mahlzeiten auf [5]. Darüber hinaus führten die schwerwiegenden Hypoglykämien nicht zum Therapieabbruch (siehe Abbildung 4-7, CSR-Tabelle 14.3.1.18 [5]).

Die numerisch unterschiedliche Anzahl an Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Studienarm mit Insulin icodec gegenüber dem Vergleichsarm ist womöglich auch auf die fehlenden Erfahrungswerte bei der Titration der Insulindosen für Patienten mit T1DM zurückzuführen. Insulin icodec wurde primär für Patienten mit T2DM entwickelt, allerdings wurde eine wirksame und sichere Anwendung auch bei Patienten mit T1DM angenommen, sodass auf eine Studie zur Dosisfindung bei Patienten mit T1DM für die Zulassung verzichtet wurde. ONWARDS 6 ist somit die erste multizentrische, internationale klinische Studie, in der ein 1 × wöchentlich zu verabreichendes Basalinsulin bei Erwachsenen mit T1DM eingesetzt wurde, um die Wirksamkeit und Sicherheit über einen ausreichend langen Zeitraum zu untersuchen. In der Studienplanung der ONWARDS 6 wurde deswegen ein standardisierter, auf FPG-Werten basierender und in der Retrospektive möglicherweise zu intensiver Titrationsalgorithmus gewählt, um eine bestmögliche Senkung des HbA_{1c}-Wertes zu erzielen und hyperglykämischen Stoffwechsellentgleisungen – v. a. Ketoazidosen – vorzubeugen. Der einzige Fall einer SUE, die als Ketoazidose kategorisiert wurde, wurde bei einem Patienten im Studienarm mit Insulin icodec beobachtet, bei dem die Behandlung mit Insulin icodec bereits mehr als einen Monat zurücklag. Rückblickend kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Titrationsalgorithmus in ONWARDS 6 zum Nachteil von Insulin icodec gewählt wurde.

Demgegenüber hatten die Patienten im Vergleichsarm bereits jahrelange Erfahrungen mit der Titration und der Anwendung von 1 bis 2 × täglich zu verabreichenden Basalinsulinen. Insbesondere die Patienten, die Insulin degludec 100 E/ml vor Studienbeginn und während der Studie erhielten (Anteil ca. 40 %), hatten bereits Erfahrungen mit dem angewendeten Insulin und dem Verhalten bei Sondersituationen (wie körperliche Aktivität, Fastenperioden). Entsprechend war im Vergleichsarm mit weniger Hypoglykämien zu rechnen als im Studienarm mit Insulin icodec.

In der Praxis wird im Rahmen der Therapieindividualisierung üblicherweise ein patientenindividuell angepasster Titrationsalgorithmus, bei den meisten Patienten mit T1DM unter Zuhilfenahme eines CGM, angewendet. Kleinere Titrationschritte (10 E anstelle von 20 E pro Woche), längere Titrationsintervalle (Titration alle 4 Wochen anstelle von jeder Woche), um das Erreichen eines Steady-State abzuwarten, oder auch eine Anpassung des Bolusinsulins, könnten im klinischen Praxisalltag das Auftreten von Hypoglykämien reduzieren. Vor diesem Hintergrund ist im Therapiealltag bei der Behandlung Erwachsener mit T1DM mit Insulin icodec mit einer niedrigeren Anzahl von Hypoglykämien zu rechnen. Es kann angenommen werden, dass Insulin icodec ein adäquates Sicherheitsprofil bei Patienten mit T1DM besitzt.

Insulin icodec kann aufgrund der vorliegenden Daten und unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte mit einem adäquaten Sicherheitsprofil in der Behandlung Erwachsener mit T1DM eingesetzt werden. Ein Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Sicherheit ist nicht belegt.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Insulin icodec

Gemäß S3-Leitlinie der DDG [3] ist ein zentrales Ziel der Therapie von T1DM das Risiko diabetesassoziierter Komplikationen vorwiegend durch eine geeignete Blutzuckerkontrolle zu minimieren. Trotz vieler verfügbarer Therapieoptionen zur Insulinsubstitution und strukturierter Diabetesbetreuungsmaßnahmen erreicht ein Teil der Patienten mit T1DM nicht die patientenindividuell festgelegten Blutzuckerzielwerte. Dies erhöht langfristig das Risiko für das Auftreten bzw. die Verschlimmerung diabetesassoziierter Komplikationen und kann auch die Lebenserwartung vermindern. Die Gründe für die unzureichende Blutzuckerkontrolle sind vielfältig. Beispielsweise spielen Faktoren wie die Häufigkeit von Insulininjektionen, Angst vor Hypoglykämien und/oder Gewichtszunahme sowie die Komplexität der Therapie mit multiplen Injektionen eine wichtige Rolle. Diese können die Therapieadhärenz und -persistenz negativ beeinflussen.

Hinsichtlich T1DM stellt Insulin icodec für einen Teil der Patienten – insbesondere die zu hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen neigen – eine vorteilhafte Therapieoption dar. Der therapeutische Bedarf ergibt sich hauptsächlich aus den folgenden 3 Aspekten (siehe auch Modul 3 C):

- Vereinfachung der komplexen Behandlung und Reduktion der Belastung bedingt durch tägliche Basalinsulininjektionen,
- Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung,
- Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle zur Reduktion des Risikos für diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie ONWARDS 6. Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation sowie das Studiendesign und die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie legen eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nahe (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Ergebnisse der Sicherheits- und Morbiditäts-Endpunkte aus ONWARDS 6 belegen eine grundsätzlich sichere Anwendung und effektive Blutzuckerkontrolle. Die Anzahl an Patienten mit mindestens einer nicht schweren symptomatischen oder schweren Hypoglykämie war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studienarmen. Zudem waren die Zeiten unterhalb der Zielbereiche in beiden Studienarmen vergleichbar niedrig und haben die international empfohlenen Zielwerte nicht überschritten [2]. Es gab statistisch signifikant mehr Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Studienarm mit Insulin icodec. Allerdings zeigte eine zusätzliche Analyse von SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei genauerer Betrachtung konnten die schwerwiegenden Hypoglykämiefälle mit externen Faktoren, wie ausgelassenen Mahlzeiten, in Verbindung gebracht werden [5]. Die Patienten nahmen auch unter der Therapie mit Insulin icodec nicht übermäßig zu, während eine effektive Glucosekontrolle über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet werden konnte. Durch die kontinuierliche Gewährleistung der Insulinversorgung über jeweils eine Woche und die dadurch zu erwartende bessere Blutzuckereinstellung könnte Insulin icodec dazu beitragen, das Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen zu senken. Insulin icodec stellt somit eine sichere und wirksame Therapieoption für einen gewissen Teil von Erwachsenen mit T1DM dar, die durch die Vereinfachung der Insulintherapie die Therapieadhärenz und -persistenz fördern kann.

Unabhängig von den positiven Ergebnissen aus ONWARDS 6 können Patienten mit T1DM durch die einzigartigen Eigenschaften von Insulin icodec nachhaltige medizinische Vorteile erfahren. Mit der 1 × wöchentlichen Gabe reduziert Insulin icodec maßgeblich die Injektionshäufigkeit des Basalinsulins von bisher mindestens 365 auf 52 Injektionen pro Jahr und vermindert so die Belastung durch die Insulintherapie. Durch diese verringerte Anzahl an meist bedtime verabreichten Basalinsulin-Injektionen reduziert sich die Therapiekomplexität. Damit wird die Therapieadhärenz und -persistenz gefördert.

Zusammenfassend deckt Insulin icodec alle 3 Aspekte des therapeutischen Bedarfs ab und bietet so für einen Teil der Patienten maßgebliche medizinische Vorteile (beispielsweise für Patienten, die zu hyperglykämischen Stoffwechsellentgleisungen neigen). In der Gesamtbetrachtung ist für Insulin icodec in der Behandlung von Erwachsenen mit T1DM **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

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 4.3.1.4 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 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit T1DM	Zusatznutzen nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich vorgelegt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt.

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, es liegen zum jetzigen Zeitpunkt valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vollständig vor.

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 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006²²) 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 2006²³) 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

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Der HbA_{1c}-Wert ist ein validierter Surrogatparameter zur Bestimmung des Blutzuckerspiegels und gilt als prädiktiver Faktor für das Auftreten von Langzeitkomplikationen [11].

4.6 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) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-141 - VERTRAULICH.
2. American Diabetes Association (ADA) (2024): 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*; 47(Suppl 1):S111-S25.
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (2023): S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes; Version 5.1. [Zugriff: 01.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-0131_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.
4. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard MIS, et al. (2023): Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *Lancet*; 402(10413):1636-47.
5. Novo Nordisk (2023): Clinical Trial Report, Trial ID: NN1436-4625, Efficacy and Safety of Once Weekly Insulin Icodec Compared to Once Daily Insulin Degludec 100 units/mL, Both in Combination With Insulin Aspart, in Adults With Type 1 Diabetes; ONWARDS 6 - VERTRAULICH.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Setmelanotid. Neues Anwendungsgebiet: Bardet-Biedl-Syndrom. [Zugriff: 05.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6641/2023-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-941.pdf.
7. Colton PA, Olmsted MP, Daneman D, Farquhar JC, Wong H, Muskat S, et al. (2015): Eating Disorders in Girls and Women With Type 1 Diabetes: A Longitudinal Study of Prevalence, Onset, Remission, and Recurrence. *Diabetes Care*; 38(7):1212-7.

8. European Medicines Agency (EMA) (2024): Assessment report - Awiqli, International non-proprietary name: Insulin icodec. [Zugriff: 04.06.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/awiqli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. Novo Nordisk A/S (2024): Awiqli® 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 05/2024 [Zugriff: 01.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 306; Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 28.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-799/2015-05-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 530; Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid. [Zugriff: 05.06.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-09_bewertung-der-studie-leader-zu-liraglutid_rapid-report_v1-0.pdf?rev=185001.
13. Novo Nordisk A/S (2021): NN1436-4625 - Efficacy and safety of once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with insulin aspart, in adults with type 1 diabetes. - EU-CTR (2020-002374-27). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002374-27
14. Novo Nordisk A/S (2021): NN1436-4625 - Efficacy and safety of once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with insulin aspart, in adults with type 1 diabetes. A 26-week, randomised, multicentre, open-label, active-controlled, parallel group, two armed, treat-to-target trial investigating the effect on glycaemic control and safety of treatment with once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec, both in combination with insulin aspart in adults with type 1 diabetes, with a 26-week extension investigating long term safety. - ONWARDS 6 - WHO ICTRP (EUCTR2020-002374-27-DE). Stand des Eintrags: 02.01.2022. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002374-27-DE>
15. Novo Nordisk Asnovo All (2021): NN1436-4625, Version 2.0 dated 07-Jan-2021 U1111-1251-7315 - A 26-week, randomised, multicentre, open-label, active-controlled, parallel group, two armed, treat-to-target trial investigating the effect on glycaemic control and safety of treatment with once weekly Insulin Icodec compared to once daily Insulin Degludec, both in combination with Insulin Aspart in adults with type 1 Diabetes, with a 26-week extension investigating long term safety. - ONWARDS 6 - WHO ICTRP (CTRI/2021/08/035474). Stand des Eintrags: 06.02.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/08/035474>
16. Oyatani Akihito (2021): NCT04848480 - Efficacy and safety of once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with insulin aspart, in adults with type 1 diabetes.(NN1436-4625) - ONWARDS6 - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031210031). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210031>

17. Novo Nordisk A/S (2021): NN1436-4625 U1111-1251-7315 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2020-002374-27 (EudraCT Number) - Efficacy and Safety of Once Weekly Insulin Icodec Compared to Once Daily Insulin Degludec 100 Units/mL, Both in Combination With Insulin Aspart, in Adults With Type 1 Diabetes. A 26-week, Randomised, Multicentre, Open-label, Active-controlled, Parallel Group, Two Armed, Treat-to-target Trial Investigating the Effect on Glycaemic Control and Safety of Treatment With Once Weekly Insulin Icodec Compared to Once Daily Insulin Degludec, Both in Combination With Insulin Aspart in Adults With Type 1 Diabetes, With a 26-week Extension Investigating Long Term Safety - ClinicalTrials.gov (NCT04848480). Stand des Eintrags: 14.09.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04848480>
18. Novo Nordisk (2021): UTN: U1111-1251-7315 NL76301.041.21 EUCTR2020-002374-27-NL - Efficacy and safety of once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with insulin aspart, in adults with type 1 diabetes.;A 26-week, randomised, multicentre, open-label, active-controlled, parallel group, two armed, treat-to-target trial investigating the effect on glycaemic control and safety of treatment with once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec, both in combination with insulin aspart in adults with type 1 di - ONWARDS 6 - WHO ICTRP (NL-OMON52258). Stand des Eintrags: 09.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52258>
19. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W (1995): Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. Diabetes Care; 18(4):517-22.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁴ 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

Tabelle 4-58: Suchstrategie für RCT in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid - MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Datum der Suche	02.06.2024	
Zeitsegment	1946 to May 30, 2024	
Suchfilter	Modifizierter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [10]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	icodec.mp.	66
2	insulin 287.mp.	8
3	LAI-287.mp.	0
4	Long-acting-insulin-287.mp.	0
5	148-0287-A.mp.	0
6	NN 1956.mp.	0
7	NN-1436.mp.	0
8	NNC-0148-0000-0287.mp.	0
9	NNC0148-0287.mp.	1
10	OI 287GT.mp.	0
11	Awikli.mp.	0
12	once weekly insulin.mp.	54
13	Long-acting basal insulin analog*.mp.	61
14	randomi*ed controlled trial.pt.	614044
15	randomi*ed.mp.	1122432
16	placebo.mp.	256843
17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	143
18	14 or 15 or 16	1189559
19	17 and 18	55
Groß- und Kleinschreibweise sowie die Schreibweise mit oder ohne Bindestriche oder Anführungszeichen sind gleichwertig (eine separate Abfrage ergab keine Unterschiede). Zum Zeitpunkt der Suche gab es in MEDLINE keinen MeSH-Term zu den Suchbegriffen.		

Tabelle 4-59: Suchstrategie für RCT in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid - EMBASE	
Datum der Suche	02.06.2024	
Zeitsegment	1946 to May 30, 2024	
Suchfilter	Modifizierter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [10]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp insulin icodec/	166
2	icodec.mp.	180
3	Insulin 287.mp.	9
4	LAI-287.mp.	1
5	Long-acting-insulin-287.mp.	0
6	148-0287-A.mp.	0
7	NN 1956.mp.	1
8	NN-1436.mp.	0
9	NNC-0148-0000-0287.mp.	0
10	NNC0148-0287.mp.	1
11	OI 287GT.mp.	0
12	Awiqli.mp.	0
13	once weekly insulin.mp.	121
14	Long-acting basal insulin analog*.mp.	98
15	random*.tw.	2074921
16	placebo*.mp.	539505
17	double-blind*.tw.	252495
18	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	304
19	15 or 16 or 17	2358404
20	18 and 19	153
Groß- und Kleinschreibweise sowie die Schreibweise mit oder ohne Bindestriche oder Anführungszeichen sind gleichwertig (eine separate Abfrage ergab keine Unterschiede).		

Tabelle 4-60: Suchstrategie für RCT in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Ovid; EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Datum der Suche	02.06.2024	
Zeitsegment	bis April 2024	
Suchfilter	–	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	icodec.mp.	115
2	Insulin 287.mp.	23
3	LAI-287.mp.	0
4	Long-acting-insulin-287.mp.	1
5	148-0287-A.mp.	0
6	NN 1956.mp.	0
7	NN-1436.mp.	0
8	NNC-0148-0000-0287.mp.	0
9	NNC0148-0287.mp.	11
10	OI 287GT.mp.	0
11	Awikli.mp.	0
12	once weekly insulin.mp.	105
13	Long-acting basal insulin analog*.mp.	35
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	173
Groß- und Kleinschreibweise sowie die Schreibweise mit oder ohne Bindestriche oder Anführungszeichen sind gleichwertig (eine separate Abfrage ergab keine Unterschiede). Zum Zeitpunkt der Suche gab es in Cochrane keinen MeSH-Term zu den Suchbegriffen.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Tabelle 4-61: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	26.07.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	icodec OR (insulin-287 OR "insulin 287") OR (LAI-287 OR "LAI 287") OR (Long-acting-insulin-287 OR "Long acting insulin 287") OR (Long-acting basal insulin analog* OR "Long acting basal insulin analog*") OR (148-0287-A OR "148 0287 A") OR (NN-1956 OR "NN 1956") OR (NN-1436 OR "NN 1436") OR (NNC-0148-0000-0287) OR Awiqli
Treffer	71
Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	26.07.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	icodec OR (insulin-287 OR "insulin 287") OR (LAI-287 OR "LAI 287") OR (Long-acting-insulin-287 OR "Long acting insulin 287") OR (148-0287-A OR "148 0287 A") OR (NN-1956 OR "NN 1956") OR (NN-1436 OR "NN 1436") OR (NNC-0148-0000-0287 OR "NNC 0148 0000 0287") OR (NNC0148-0287 OR "NNC0148 0287") OR (NNC0148-0287 C) OR (OI-287GT OR "OI 287GT") OR Awiqli OR "Long-acting basal insulin analog*"
Treffer	14
Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	26.07.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	icodec OR (insulin-287 OR " insulin 287 ") OR (LAI-287 OR "LAI 287") OR (Long-acting-insulin-287 OR "Long acting insulin 287") OR (148-0287-A OR "148 0287 A") OR (NN-1956 OR "NN 1956") OR (NN-1436 OR "NN 1436") OR (NNC-0148-0000-0287 OR "NNC 0148 0000 0287") OR (NNC0148-0287 OR "NNC0148 0287" OR "NNC0148-0287 C") OR (OI-287GT OR "OI 287GT") OR Awiqli OR "Long-acting basal insulin analog*"
Treffer	97 für 54 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend, alle Dokumente konnten durch das Abstract ein- bzw. ausgeschlossen werden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Tabelle 4-62: Liste der ausgeschlossenen Studien

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	Novo Nordisk A/S (2019): NN1436-4462 U1111-1214-2688 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-001993-74 (EudraCT Number) - A Trial Investigating the Hypoglycaemic Response to Overdosing of NNC0148-0287 C (Insulin 287) in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03945656). Stand des Eintrags: 06.09.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03945656	A6 (< 24 Wochen)
2	Laniado Hospital (2016): LIX001 - A Pilot Single-Arm Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of Treatment With Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2 Patients With Failure of Other GLP-1 Analog (NCT02767596). Stand des Eintrags: 2017-04-07. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02767596	A2 (kein Insulin icodec)
3	Institut de Recherches Cliniques de Montreal (2009): RRL-01-2009 - Effects of Basal Insulin Analogue Detemir on Body Composition, Epicardial Fat and Energy Metabolism (NCT00862875). Stand des Eintrags: 2014-05-07. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00862875	A2 (kein Insulin icodec)
4	Karolinska Institutet (2005): Eudract-number 2005-001726-80 - Effects of New Longacting Insulin Analogs on Metabolic Control, Endogenous Insulin Production, GH/IGF-I Axis and Quality of Life - Comparison of NPH, Glargine Och Detemir Insulin From the Debut of Type 1 Diabetes Mellitus in Adolescents (NCT01271517). Stand des Eintrags: 2011-01-06. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01271517	A2 (kein Insulin icodec)
5	Mankind Corporation (2023): MKC-TI-193 - INHALE-3: A 17-Week Randomized Trial and a 13-Week Extension, Evaluating the Efficacy and Safety of Inhaled Insulin (Afrezza) Combined With Insulin Degludec Versus Usual Care in Adults With Type 1 Diabetes (NCT05904743). Stand des Eintrags: 2024-07-16. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05904743	A2 (kein Insulin icodec)
6	University Hospital, Strasbourg, France (2020): 7546 - Effect of Postprandial Insulin Administration of Faster-acting Insulin Analogue Versus Pre-prandial Administration of Acting-insulin Analogue in Cystic Fibrosis Related Diabetes: MIRE Trial (NCT04381429). Stand des Eintrags: 2023-01-06. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04381429	A2 (kein Insulin icodec)

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

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
7	Munich Municipal Hospital (2004): AnaHum - Randomized, Long-Term Study About the Effects of Analogue Versus Human Insulin Based Regimens (Insulin Detemir and Aspart Versus NPH- and Regular Human Insulin) on Metabolic Control and Myocardial Function in People With Type 2 Diabetes. (NCT00747409). Stand des Eintrags: 2008-09-05. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00747409	A2 (kein Insulin icodec)
8	Yale University (2007): 403026582 JDRF Hypoglycemia Grant - Evaluation of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Rapid-Acting Insulin Analogs Given as a Bolus by Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) and in MDI Basal-Bolus Therapy in Pediatric Subjects With Type 1 Diabetes (T1D) (NCT00652288). Stand des Eintrags: 2016-09-01. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00652288	A2 (kein Insulin icodec)
9	University of Texas Southwestern Medical Center (2006): UTSW-052006-056 816 - Duration of The Honeymoon Phase of Type 1 Diabetes: A Comparison of Insulins Detemir, Glargine and NPH (NCT00564018). Stand des Eintrags: 2019-10-11. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00564018	A2 (kein Insulin icodec)
10	India Diabetes Research Foundation & Dr. A. Ramachandran's Diabetes Hospitals (2016): IDRFARH007 - A Prospective, Multicentric, Randomized, Open-Label Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog Glargine Plus Glulisine With Premixed Insulin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02987751). Stand des Eintrags: 10.09.2019. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02987751	A2 (kein Insulin icodec)
11	Eli Lilly and Company (2017): 16037 I4L-GH-ABET (Other Identifier: Eli Lilly and Company) - A Prospective, Randomized, Open-Label Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 to Lantus® in Adult Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT03338010). Stand des Eintrags: 25.05.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03338010	A2 (nicht Insulin icodec)
12	Eli Lilly and Company (2017): 16036 I4L-GH-ABES (Other Identifier: Eli Lilly and Company) - A Prospective, Randomized, Open-Label Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog, LY2963016, to Lantus® in Combination With Mealtime Insulin Lispro in Adult Chinese Patients With Type 1 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT03338023). Stand des Eintrags: 29.03.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03338023	A2 (kein Insulin icodec)
13	Eli Lilly and Company (2011): 13712 I4L-MC-ABEB (Other Identifier: Eli Lilly and Company) 2011-000829-73 (EudraCT Number) - A Prospective, Randomized, Open-label Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 to Lantus in Combination With Mealtime Insulin Lispro in Adult Patients With Type 1 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT01421147). Stand des Eintrags: 09.10.2014. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01421147	A2 (kein Insulin icodec)
14	Novo Nordisk A/S (2018): NN1436-4225 U1111-1204-8909 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-004528-31 (EudraCT Number) - A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC0148-0287 C (Insulin 287) at Steady State Conditions in Subjects With Type 1 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03723772). Stand des Eintrags: 29.02.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03723772	A6 (< 24 Wochen)

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

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
15	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3569 JapicCTI-090711 (Registry Identifier: JAPIC) - 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 (NCT00841087). Stand des Eintrags: 2017-03-03. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00841087	A2 (kein Insulin icodec)
16	LMC Diabetes & Endocrinology Ltd. (2018): VARIATION 2 SA - Variability of Glucose Assessed in a Randomized Trial Comparing the Initiation of A Treatment Approach With Biosimilar Basal Insulin Analog Or a Titratable iGlarLixi combination in Type 2 Diabetes Among South Asian Subjects (VARIATION 2 SA Trial) (NCT03819790). Stand des Eintrags: 2021-02-25. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03819790	A2 (kein Insulin icodec)
17	Novo Nordisk A/S (2021): NN1436-4481 U1111-1247-5279 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2020-000476-38 (EudraCT Number) - Effectiveness and Safety of Once Weekly Insulin Icodec Used With DoseGuide Versus Once Daily Basal Insulin Analogues in an Insulin naïve Type 2 Diabetes Population in a Clinical Practice Setting - ClinicalTrials.gov (NCT04760626). Stand des Eintrags: 15.08.2023. [Zugriff: 26.10.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04760626	A1 (nicht T1DM)
18	Novo Nordisk A/S (2012): NN1436-3955 2011-005172-41 (EudraCT Number) U1111-1125-2924 (Other Identifier: World Health Organization) - A Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneous NNC0148-0000-0287 in Healthy Subjects and in Subjects With Type 1 Diabetes (NCT01730014). Stand des Eintrags: 2013-07-31. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01730014	A6 (< 24 Wochen)
19	Eli Lilly and Company (2011): 13713 I4L-MC-ABEC (Other Identifier: Eli Lilly and Company) 2011-000828-15 (EudraCT Number) - A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 to Lantus in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The ELEMENT 2 Study - ClinicalTrials.gov (NCT01421459). Stand des Eintrags: 18.12.2014. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01421459	A2 (kein Insulin icodec)
20	Vanderbilt University (2005): 050116 - An Open-Label, Randomized, Two-Period, Crossover Study to Characterize the Insulin Exposure and Glucose Response to Meals in Type 1 Diabetic Subjects Administered Two Different Insulin Regimens Compared to the Endogenous Insulin Exposure and Glucose Response to Meals In Healthy Adult Controls (NCT00927524). Stand des Eintrags: 2014-12-11. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00927524	A2 (kein Insulin icodec)
21	Novo Nordisk A/S (2007): NN304-1687 2006-004861-33 (EudraCT Number) - A Randomised, Parallel-group, Open-labelled, Multinational Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Detemir (Levemir®) Versus Human Insulin (NPH Insulin), Used in Combination With Insulin Aspart as Bolus Insulin, in the Treatment of Pregnant Women With Type 1 Diabetes (NCT00474045). Stand des Eintrags: 2017-03-10. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00474045	A2 (kein Insulin icodec)
22	Centre Europeen d'Etude du Diabete (2010): 09/43 - Glycemic Control Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Hemodialyzed Patients With Diabetes Mellitus Treated Via the Basal-Bolus Detemir-Aspart Insulin Regimen: A Pilot Study (NCT01828970). Stand des Eintrags: 2013-04-11. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01828970	A2 (kein Insulin icodec)

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

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
23	Eli Lilly and Company (2013): 12143 I2R-MC-BIAK (Other Identifier: Eli Lilly and Company) 2012-003941-13 (EudraCT Number) - A Comparison of LY2605541 Versus Human Insulin NPH as Basal Insulin Treatment in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled With 2 or More Oral Antihyperglycemic Medications: An Open-Label, Randomized Study (NCT01790438). Stand des Eintrags: 2018-05-03. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01790438	A2 (kein Insulin icodec)
24	Jing Luo (2023): STUDY21110122 - Human Versus Analogue Insulin for Youth With Type 1 Diabetes in Low-Resource Settings: A Randomized Controlled Trial (NCT05614089). Stand des Eintrags: 2024-07-16. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05614089	A2 (kein Insulin icodec)
25	Novo Nordisk A/S (2006): NN304-1924 - An Observational Study in Dutch Type 1 and Type 2 Diabetes Patients: The Impact of Initiation of/Switching to Levemir® on Emotional Well-being, Insulin Perceptions and Treatment Satisfaction - CONFIDENCE (Clinical ObservatioNs oF Levemir® In Dutch ExperieNCE) (NCT01542476). Stand des Eintrags: 2016-03-03. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01542476	A2 (kein Insulin icodec)
26	Emory University (2018): IRB00087816 - A Randomized Controlled Trial Comparing Insulin Degludec and Glargine U100 for the Inpatient and Post-Hospital Discharge Management of Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes (NCT03336528). Stand des Eintrags: 2022-03-31. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03336528	A2 (kein Insulin icodec)
27	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2018): P150942 - Non-inferiority Between Acarbose and Prandial Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Multicenter and Prospective Trial. ACARB-GDM Study. (NCT03380546). Stand des Eintrags: 2024-07-03. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03380546	A2 (kein Insulin icodec)
28	Novo Nordisk A/S (2022): NN1471-4752 U1111-1260-0359 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2020-005145-16 (EudraCT Number) - A Study Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Safety and Tolerability of Three Formulations of NNC0471-0119 When Administered as One Bolus in a Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Regimen in Participants With Type 1 Diabetes (NCT05262595). Stand des Eintrags: 2023-10-12. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05262595	A2 (kein Insulin icodec)
29	Medtronic Diabetes (2010): EUR05 / CEP234 - OpT2mise Glucose Control in Type 2 DM With Insulin Pump Therapy (NCT01182493). Stand des Eintrags: 2018-03-12. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01182493	A2 (kein Insulin icodec)
30	Heidelberg University (2007): 2006-006573-24 - Prospective Influence of Bedtime Insulin Glargine on Mobilization and Function of Endothelial Progenitor Cells in Patients With Type 2 Diabetes: a Partially Double-Blind, Randomized, Three-Arm Unicenter Study (NCT00523393). Stand des Eintrags: 2009-02-13. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00523393	A2 (kein Insulin icodec)
31	Aichi Gakuin University (2011): AGU-247 - Multicenter Trial on Clinical Utility of Insulin Lispro Mix 50/50 T.I.D. Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (NCT01303042). Stand des Eintrags: 2011-02-24. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01303042	A2 (kein Insulin icodec)

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
32	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3765 2009-011959-53 (EudraCT Number) - A Trial Assessing the Number of Hypoglycaemic Episodes and Glycaemic Variability During Two Different Regimens of SIBA 200 U/ml in Subjects With Type 1 Diabetes (NCT00964964). Stand des Eintrags: 2013-11-27. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00964964	A2 (kein Insulin icodec)
33	Novo Nordisk A/S (2018): NN1436-4226 2017-004529-34 (EudraCT Number) U1111-1204-8972 (Other Identifier: World Health Organization) - Investigation of Pharmacokinetics and Safety Profile of a Single Dose NNC0148-0287 C (Insulin 287) in Subjects With Various Degrees of Renal Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT03723785). Stand des Eintrags: 08.03.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03723785	A6 (< 24 Wochen)
34	Hospital de Especialidades, Centro Medico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social (2022): R-2021-3501-078 - Efficacy and Safety of Sitagliptin and Glargine Compared to a Basal-plus Insulin Regimen in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes (NCT05579119). Stand des Eintrags: 2023-09-26. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05579119	A2 (kein Insulin icodec)
35	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3668 U1111-1111-7084 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2008-005771-10 (EudraCT Number) - 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 (BEGIN™ : FLEX) (NCT01006291). Stand des Eintrags: 2017-02-09. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01006291	A2 (kein Insulin icodec)
36	Novo Nordisk A/S (2004): NN304-1613 2004-000514-38 (EudraCT Number) - A 36-month, Multi-centre, Open-label, Randomised, Parallel-group Trial Comparing the Safety, Efficacy and Durability of Adding a Basal Insulin Versus a Twice Daily Insulin Mixture Versus a Meal-time Rapid-Acting Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Therapy With Oral Agents, and Assessing the Requirement for More Complex Insulin Regimens to Achieve and Maintain Glycaemic Control, Their Efficacy and Durability (NCT00184600). Stand des Eintrags: 2017-03-09. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00184600	A2 (kein Insulin icodec)
37	Sanofi (2015): EFC13403 2014-002844-42 (EudraCT Number) U1111-1156-4296 (Other Identifier: World Health Organization) - Six-month, Randomized, Open-label, Parallel-group Comparison of the Insulin Analog SAR342434 to Humalog® in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Also Using Insulin Glargine (NCT02294474). Stand des Eintrags: 2018-01-18. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02294474	A2 (kein Insulin icodec)
38	University of Cambridge (2017): CLOuD - An Open-label, Multicentre, Randomised, Single-period, Parallel Design Study to Assess the Effect of Closed Loop Insulin Delivery From Onset of Type 1 Diabetes in Youth on Residual Beta Cell Function Compared to Standard Insulin Therapy (NCT02871089). Stand des Eintrags: 2024-05-16. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02871089	A2 (kein Insulin icodec)
39	University of Sao Paulo General Hospital (2013): ENDONEFRO - Subcutaneous Insulin Glargine Versus NPH Insulin in Patients With Chronic Kidney Disease Stages III and IV: Randomized Controlled Trial. (NCT02451917). Stand des Eintrags: 2017-12-20. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02451917	A2 (kein Insulin icodec)

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
40	Novo Nordisk A/S (2007): NN304-1813 2006-006715-77 (EudraCT Number) - A Randomised, Multicentric, Open Labelled, Parallel Group Trial With Insulin Aspart and Insulin Detemir, Investigating the Glycaemic Effect and Profile in Children With Type 1 Diabetes, of Two Separate Levemir® + NovoRapid® Injections and Extemporaneous Mixing - The Paediatric MIXING Trial (NCT00542620). Stand des Eintrags: 2014-11-02. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00542620	A2 (kein Insulin icodec)
41	Novo Nordisk A/S (2016): NN9068-4184 U1111-1178-3453 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) JapicCTI-163385 (Registry Identifier: JAPIC) - A Double-blinded Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec Both in Combination With Metformin in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Basal or Pre-mix/Combination Insulin Therapy and Oral Anti-diabetic Drugs (NCT02911948). Stand des Eintrags: 2021-04-09. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02911948	A2 (kein Insulin icodec)
42	University of Padova (2015): 3324/Ao/14 - Effects of Shifting From Twice Daily Insulin Glargine or Detemir to Once Daily Insulin Degludec in Type 1 Diabetic Patients. An Observational Study. (NCT02360254). Stand des Eintrags: 2016-08-16. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02360254	A2 (kein Insulin icodec)
43	Novo Nordisk A/S (2019): NN1436-4466 U1111-1219-5541 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-003407-18 (EudraCT Number) - A Trial Comparing NNC0148-0287 C (Insulin 287) Versus Insulin Glargine U100, Both in Combination With Metformin, With or Without DPP4 Inhibitors and With or Without SGLT2 Inhibitors, in Basal Insulin Treated Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT03922750). Stand des Eintrags: 18.01.2022. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03922750	A1 (nicht T1DM)
44	Novo Nordisk A/S (2019): NN1436-4465 U1111-1219-5474 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-003406-11 (EudraCT Number) - A Trial Comparing NNC0148-0287 C (Insulin 287) Versus Insulin Glargine U100, Both in Combination With Metformin, With or Without DPP4 Inhibitors and With or Without SGLT2 Inhibitors, in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT03951805). Stand des Eintrags: 05.04.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03951805	A6 (< 24 Wochen)
45	Novo Nordisk A/S (2018): NN1436-4422 U1111-1211-7635 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Multiple-dose Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC0148-0287 C (Insulin 287) for Subcutaneous Administration in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03766854). Stand des Eintrags: 08.03.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03766854	A6 (< 24 Wochen)
46	Novo Nordisk A/S (2014): NN1436-4057 2013-001180-22 (EudraCT Number) U1111-1140-5344 (Other Identifier: WHO) - A Multiple Dose Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered NNC0148-0287 (Insulin 287) in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02148861). Stand des Eintrags: 08.03.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02148861	A6 (< 24 Wochen)

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

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
47	Novo Nordisk A/S (2016): NN1436-4314 2016-000436-18 (EudraCT Number) U1111-1178-9795 (Other Identifier: World Health Organization) - A Multiple Dose Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC0148-0287 C (Insulin 287) for Subcutaneous Administration in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02964104). Stand des Eintrags: 27.08.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02964104	A6 (< 24 Wochen)
48	Novo Nordisk A/S (2018): NN1436-4383 U1111-1208-4124 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-000322-63 (EudraCT Number) - An Investigational Trial Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly NNC0148-0287 C (Insulin 287) Versus Once Daily Insulin Glargine, Both in Combination With Metformin, With or Without DPP-4 Inhibitors, in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT03751657). Stand des Eintrags: 02.04.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03751657	A1 (nicht T1DM)
49	Novo Nordisk A/S (2013): NN1956-4014 2012-003048-66 (EudraCT Number) U1111-1132-1018 (Other Identifier: World Health Organization) - A Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC0148-0000-0287 in Healthy Subjects (NCT01809184). Stand des Eintrags: 2017-03-01. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01809184	A1 (gesunde Personen)
50	Novo Nordisk A/S (2018): NN1535-4359 U1111-1204-8233 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-004538-27 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Investigate Single Dose Pharmacokinetics of NNC0148-0287sema in a Fixed Ratio Compared With Insulin 287 and Semaglutide Given Separately in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03789578). Stand des Eintrags: 29.09.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03789578	A2 (Komparator Semaglutid bzw. IcoSema)
51	Novo Nordisk A/S (2023): NN1436-4888 U1111-1271-9231 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Study Investigating the Pharmacokinetic Properties of Insulin Icodec in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT05790681). Stand des Eintrags: 18.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05790681	A6 (< 24 Wochen)
52	Novo Nordisk A/S (2021): NN1436-4571 U1111-1244-4473 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of Insulin Icodec in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04857398). Stand des Eintrags: 17.05.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04857398	A6 (< 24 Wochen)
53	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4569 U1111-1244-4346 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-004606-10 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Insulin Icodec in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04582435). Stand des Eintrags: 18.09.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04582435	A5 (keine RCT)

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
54	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4572 U1111-1244-4495 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-004660-21 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of Insulin Icodec After Administration in Different Injection Regions in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04582448). Stand des Eintrags: 20.01.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04582448	A5 (keine RCT)
55	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4570 - A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of Insulin Icodec in Subjects With Various Degrees of Hepatic Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT04597697). Stand des Eintrags: 07.11.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04597697	A5 (keine RCT)
56	Novo Nordisk A/S (2023): NN1436-4909 U1111-1271-9296 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Study to Evaluate Flash Glucose Monitoring Based Titration of Once-weekly Insulin Icodec in Insulin-naïve Participants With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT05823948). Stand des Eintrags: 18.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05823948	A5 (keine RCT)
57	Novo Nordisk A/S (2022): NN1535-4591 U1111 1260 8259 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2020 005281 34 (EudraCT Number) - A 52 Week Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly IcoSema and Once Weekly Insulin Icodec, Both Treatment Arms With or Without Oral Anti Diabetic Drugs, in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Daily Basal Insulin. - ClinicalTrials.gov (NCT05352815). Stand des Eintrags: 29.05.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05352815	A3 (Komparator IcoSema)
58	Novo Nordisk A/S (2023): NN1436-4910 2022-002847-24 (EudraCT Number) U1111-1281-4752 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Single Arm Study Investigating the Glycaemic Control and Safety of Adding Semaglutide to Insulin Icodec in Participants With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification - ClinicalTrials.gov (NCT05813912). Stand des Eintrags: 07.05.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05813912	A5 (keine RCT)
59	Novo Nordisk A/S (2024): NN1436-7724 U1111-1292-6151 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2023-506084-34 (Other Identifier: European Medical Agency (EMA)) - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-weekly Insulin Icodec When Switching From Daily Basal Insulins Compared to Once-daily Insulin Glargine U100 in Adults With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT06340854). Stand des Eintrags: 29.05.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06340854	A1 (nicht T1DM)
60	Novo Nordisk A/S (2022): NN1535-4710 U1111-1262-1959 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Study Investigating the Pharmacokinetic Properties of a Single Dose of IcoSema Compared With Insulin Icodec and Semaglutide Given Separately in Chinese Participants With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT05435677). Stand des Eintrags: 03.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05435677	A3 (Komparator Semaglutid)

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

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
61	Novo Nordisk A/S (2024): NN1436-7615 U1111-1285-1665 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2023-505012-38 (Other Identifier: European Medical Agency (EMA)) - Pharmacodynamic Properties of Insulin Icodec During Exercise and Prolonged Fasting in Participants With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT06288412). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06288412	A5 (keine RCT)
62	Novo Nordisk A/S (2021): NN1436-4478 U1111-1247-4945 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2020-000454-10 (EudraCT Number) - A 26-week Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Degludec, Both With or Without Non-insulin Anti-diabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin - ClinicalTrials.gov (NCT04770532). Stand des Eintrags: 15.05.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04770532	A1 (nicht T1DM)
63	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4477 U1111-1247-3878 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2020-000442-34 (EudraCT Number) - A 78-week Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Glargine 100 Units/mL, Both in Combination With Non-insulin Anti-diabetic Treatment, in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04460885). Stand des Eintrags: 06.07.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04460885	A1 (nicht T1DM)
64	Novo Nordisk A/S (2021): NN1436-4479 U1111-1247-5218 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2020-000472-37 (EudraCT Number) - A 26-week Double Blinded, Multiregional, Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Degludec 100 Units/mL, Both in Combination With Non-insulin Anti-diabetic Drugs, in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. - ClinicalTrials.gov (NCT04795531). Stand des Eintrags: 07.11.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04795531	A1 (nicht T1DM)
65	Novo Nordisk A/S (2021): NN1436-4481 U1111-1247-5279 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2020-000476-38 (EudraCT Number) - Effectiveness and Safety of Once Weekly Insulin Icodec Used With DoseGuide Versus Once Daily Basal Insulin Analogues in an Insulin naïve Type 2 Diabetes Population in a Clinical Practice Setting - ClinicalTrials.gov (NCT04760626). Stand des Eintrags: 15.08.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04760626	A1 (nicht T1DM)
66	Novo Nordisk A/S (2021): NN1436-4625 U1111-1251-7315 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2020-002374-27 (EudraCT Number) - Efficacy and Safety of Once Weekly Insulin Icodec Compared to Once Daily Insulin Degludec 100 Units/mL, Both in Combination With Insulin Aspart, in Adults With Type 1 Diabetes. A 26-week, Randomised, Multicentre, Open-label, Active-controlled, Parallel Group, Two Armed, Treat-to-target Trial Investigating the Effect on Glycaemic Control and Safety of Treatment With Once Weekly Insulin Icodec Compared to Once Daily Insulin Degludec, Both in Combination With Insulin Aspart in Adults With Type 1 Diabetes, With a 26-week Extension Investigating Long Term Safety - ClinicalTrials.gov (NCT04848480). Stand des Eintrags: 14.09.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04848480	E1 (kein Ausschluss. Die Studie erfüllt die Bedingungen zum Einschluss)

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
67	Novo Nordisk A/S (2021): NN1436-4480 U1111-1247-5269 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2020-000474-16 (EudraCT Number) - A 26-week Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Glargine 100 Units/mL, Both in Combination With Bolus Insulin With or Without Non-insulin Anti-diabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes on a Basal-bolus Regimen - ClinicalTrials.gov (NCT04880850). Stand des Eintrags: 29.05.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04880850	A1 (nicht T1DM)
68	Novo Nordisk A/S (2023): DAS-7687 U1111-1286-0886 (Other Identifier: World Health Organization) - Attitudes and Unmet Needs Among Type 2 Diabetes Patients (NCT05737810). Stand des Eintrags: 2023-05-15. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05737810	A2 (kein Insulin icodec)
69	Novo Nordisk A/S (2024): NN1535-4988 U1111-1283-8648 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2022-502484-38-00 (Other Identifier: European Medicines Agency (EMA)) - A 40-week Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly IcoSema and Daily Insulin Glargine 100 Units/mL in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Anti Diabetic Drugs COMBINE 4 - ClinicalTrials.gov (NCT06269107). Stand des Eintrags: 29.05.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06269107	A2 (kein Insulin icodec)
70	Novo Nordisk A/S (2022): NN1535-4592 U1111 1260 8268 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2020 005308 21 (EudraCT Number) - A 52 Week Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly IcoSema and Once Weekly Semaglutide, Both Treatment Arms With or Without Oral Anti Diabetic Drugs, in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With a GLP 1 Receptor Agonist. COMBINE 2 - ClinicalTrials.gov (NCT05259033). Stand des Eintrags: 21.02.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05259033	A2 (Intervention IcoSema)
71	Novo Nordisk A/S (2021): NN1535-4593 U1111-1260-8295 (Other Identifier: WHO) 2020-005309-18 (EudraCT Number) jRCT2051210127 (Registry Identifier: JAPIC) - A 52 Week Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly IcoSema and Daily Insulin Glargine 100 Units/mL Combined With Insulin Aspart, Both Treatment Arms With or Without Oral Anti Diabetic Drugs, in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Daily Basal Insulin. COMBINE 3 - ClinicalTrials.gov (NCT05013229). Stand des Eintrags: 23.02.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05013229	A2 (Intervention IcoSema)
EU-CTR		
72	Novo Nordisk A/S (2019): NN1436-4465 - A trial comparing NNC0148-0287 C (insulin 287) versus insulin glargine U100, both in combination with metformin, with or without DPP4 inhibitors and with or without SGLT2 inhibitors, in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes mellitus - EU-CTR (2018-003406-11). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003406-11	A1 (nicht T1DM)
73	Novo Nordisk A/S (2018): NN1436-4383 - An investigational trial comparing the efficacy and safety of once weekly NNC0148-0287 C (insulin 287) versus once daily insulin glargine, both in combination with metformin, with or without DPP-4 inhibitors, in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus - EU-CTR (2018-000322-63). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000322-63	A1 (nicht T1DM)

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
74	Novo Nordisk A/S (2019): NN1436-4466 - A trial comparing NNC0148-0287 C (insulin 287) versus insulin glargine U100, both in combination with metformin, with or without DPP4 inhibitors and with or without SGLT2 inhibitors, in basal insulin treated subjects with type 2 diabetes mellitus - EU-CTR (2018-003407-18). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003407-18	A1 (nicht T1DM)
75	Eli Lilly and Company (2011): I4L-MC-ABEC - A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 to Lantus® in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus - EU-CTR (2011-000828-15). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000828-15	A2 (kein Insulin icodec)
76	Eli Lilly and Company (2011): I4L-MC-ABEB - A Prospective, Randomized, Open-Label Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 to Lantus® in Combination with Mealtime Insulin Lispro in Adult Patients with Type 1 Diabetes Mellitus - EU-CTR (2011-000829-73). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000829-73	A2 (kein Insulin icodec)
77	Novo Nordisk A/S (2021): NN1436-4625 - Efficacy and safety of once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with insulin aspart, in adults with type 1 diabetes. - EU-CTR (2020-002374-27). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002374-27	E1 (kein Ausschluss. Die Studie erfüllt die Bedingungen zum Einschluss)
78	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4479 - A 26-week double blinded, multiregional, trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with non-insulin anti-diabetic drugs, in insulin naïve subjects with type 2 diabetes. - EU-CTR (2020-000472-37). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000472-37	A1 (nicht T1DM)
79	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4481 - Effectiveness and safety of once weekly insulin icodec used with DoseGuide versus once daily basal insulin analogues in an insulin naïve type 2 diabetes population in a clinical practice setting - EU-CTR (2020-000476-38). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000476-38	A1 (nicht T1DM)
80	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4478 - A 26-week trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin degludec, both with or without non-insulin anti-diabetic drugs, in subjects with type 2 diabetes treated with basal insulin - EU-CTR (2020-000454-10). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000454-10	A1 (nicht T1DM)
81	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4480 - A 26-week trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin glargine 100 units/mL, both in combination with bolus insulin with or without non-insulin anti-diabetic drugs, in subjects with type 2 diabetes on a basal-bolus regimen. - EU-CTR (2020-000474-16). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000474-16	A1 (nicht T1DM)

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
82	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4477 - A 78-week trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin glargine 100 units/mL, both in combination with non-insulin anti-diabetic treatment, in insulin naïve subjects with type 2 diabetes. - EU-CTR (2020-000442-34). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000442-34	A1 (nicht T1DM)
83	Novo Nordisk A/S (2021): NN1535-4591 - A 52 week study comparing the efficacy and safety of once weekly IcoSema and once weekly insulin icodec, both treatment arms with or without oral anti diabetic drugs, in participants with type 2 diabetes inadequately controlled with daily basal insulin. COMBINE 1 - EU-CTR (2020-005281-34). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005281-34	A1 (nicht T1DM)
84	Novo Nordisk A/S (2021): NN1535-4592 - A 52 week study comparing the efficacy and safety of once weekly IcoSema and once weekly semaglutide, both treatment arms with or without oral anti diabetic drugs, in participants with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP 1 receptor agonist. COMBINE 2 - EU-CTR (2020-005308-21). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005308-21	A1 (nicht T1DM)
85	Novo Nordisk A/S (2021): NN1535-4593 - A 52 week study comparing the efficacy and safety of once weekly IcoSema and daily insulin glargine 100 units/mL combined with insulin aspart, both treatment arms with or without oral anti diabetic drugs, in participants with type 2 diabetes inadequately controlled with daily basal insulin. - EU-CTR (2020-005309-18). [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005309-18	A1 (nicht T1DM)
ICTRP		
86	Novo Nordisk India Private Limited (2024): 2023-506084-34 Version 1.0 U1111-1292-6151 137406 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-weekly Insulin Icodec when Switching from Daily Basal Insulins Compared to Once-daily Insulin Glargine U100 in Adults with Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (CTRI/2024/05/067886). Stand des Eintrags: 02.05.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/05/067886	A1 (nicht T1DM)
87	Novo Nordisk A/S (2024): NN1436-7724 2023-506084-34 U1111-1292-6151 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-weekly Insulin Icodec When Switching From Daily Basal Insulins Compared to Once-daily Insulin Glargine U100 in Adults With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT06340854). Stand des Eintrags: 06.05.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06340854	A1 (nicht T1DM)
88	Novo Nordisk A/S (2024): NN1436-7615 U1111-1285-1665 2023-505012-38 - Pharmacodynamic Properties of Insulin Icodec During Exercise and Prolonged Fasting in Participants With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT06288412). Stand des Eintrags: 01.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06288412	A1 (nicht T1DM)

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
89	Novo Nordisk (2024): U1111-1283-8648 022-502484-38-00 NN1535-4988 Version 1, 12-Apr-2023 - A 40-week study comparing the efficacy and safety of once weekly IcoSema and daily insulin glargine 100 units/mL in participants with type 2 diabetes inadequately controlled on oral anti-diabetic drugs. - COMBINE 4 - WHO ICTRP (CTRI/2024/02/062375). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/02/062375	A1 (nicht T1DM)
90	takizaki Hiroshi (2024): - A 40-week study comparing the efficacy and safety of once weekly IcoSema and daily insulin glargine 100 units/mL in participants with type 2 diabetes inadequately controlled on oral anti-diabetic drugs. (NN1535-4988: COMBINE 4) - COMBINE 4 - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031230600). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230600	A1 (nicht T1DM)
91	Novo Nordisk A/S (2023): NN1436-4909 U1111-1271-9296 - A Study to Evaluate Flash Glucose Monitoring Based Titration of Once-weekly Insulin Icodec in Insulin-naïve Participants With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT05823948). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05823948	A1 (nicht T1DM)
92	Novo Nordisk A/S (2023): U1111-1281-4752 2022-002847-24 NN1436-4910 - A Single Arm Study Investigating the Glycaemic Control and Safety of Adding Semaglutide to Insulin Icodec in Participants With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification - WHO ICTRP (NCT05813912). Stand des Eintrags: 02.05.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05813912	A1 (nicht T1DM)
93	Novo Nordisk A/S (2023): U1111-1271-9231 NN1436-4888 - A Study Investigating the Pharmacokinetic Properties of Insulin Icodec in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT05790681). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05790681	A1 (nicht T1DM)
94	Novo Nordisk AS (2022): U1111-1260-8259 NN1535-4591, Version 6.0, dated 23 Mar 2023 2020-005281-34 NN1535-4591, Version 3.0 dated 10 Aug 2021 - A 52-week study comparing the efficacy and safety of once weekly IcoSema and once weekly insulin icodec, both treatment arms with or without oral anti-diabetic drugs, in participants with type 2 diabetes inadequately controlled with daily basal insulin. COMBINE 1 - COMBINE 1 - WHO ICTRP (CTRI/2022/07/043808). Stand des Eintrags: 01.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/07/043808	A1 (nicht T1DM)
95	Novo Nordisk A/S (2022): NN1535-4710 U1111-1262-1959 - A Study Investigating the Pharmacokinetic Properties of a Single Dose of IcoSema Compared With Insulin Icodec and Semaglutide Given Separately in Chinese Participants With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT05435677). Stand des Eintrags: 01.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05435677	A1 (nicht T1DM)
96	Takizaki Hiroshi (2022): - A 52 week study comparing the efficacy and safety of once weekly IcoSema and once weekly insulin icodec, both treatment arms with or without oral anti diabetic drugs, in participants with type 2 diabetes inadequately controlled with daily basal insulin. (NN1535-4591, COMBINE1) - COMBINE 1 - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031220146). Stand des Eintrags: 02.05.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220146	A1 (nicht T1DM)

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
97	Miwa Hirotaka (2022): - A 52-week study comparing the efficacy and safety of once weekly IcoSema and once weekly semaglutide, both treatment arms with or without oral anti-diabetic drugs, in participants with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist. (NN1535-4592) (COMBINE 2) - COMBINE 2 - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2051220044). Stand des Eintrags: 02.05.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051220044	A1 (nicht T1DM)
98	Novo Nordisk A/S (2022): 2020 005281 34 NN1535-4591 U1111 1260 8259 - A 52 Week Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly IcoSema and Once Weekly Insulin Icodec, Both Treatment Arms With or Without Oral Anti Diabetic Drugs, in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Daily Basal Insulin. - WHO ICTRP (NCT05352815). Stand des Eintrags: 01.05.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05352815	A1 (nicht T1DM)
99	Novo Nordisk A/S (2022): NN1535-4592 2020 005308 21 U1111 1260 8268 - A 52 Week Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly IcoSema and Once Weekly Semaglutide, Both Treatment Arms With or Without Oral Anti Diabetic Drugs, in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With a GLP 1 Receptor Agonist. COMBINE 2 - WHO ICTRP (NCT05259033). Stand des Eintrags: 04.03.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05259033	A1 (nicht T1DM)
100	Novo Nordisk (2022): NN1535-4593 Protocol v7.0 dated 27 Oct 2022 U1111-1260-8295 2020-005309-18 - A 52 week study comparing the efficacy and safety of once weekly IcoSema and daily insulin glargine 100 units/mL combined with insulin aspart, both treatment arms with or without oral anti diabetic drugs, in participants with type 2 diabetes inadequately controlled with daily basal insulin. - WHO ICTRP (CTRI/2022/01/039705). Stand des Eintrags: 01.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039705	A1 (nicht T1DM)
101	Novo Nordisk A/S (2021): U1111-1260-8295 NN1535-4593 2020-005309-18 jRCT2051210127 - A 52 Week Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly IcoSema and Daily Insulin Glargine 100 Units/mL Combined With Insulin Aspart, Both Treatment Arms With or Without Oral Anti Diabetic Drugs, in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Daily Basal Insulin. COMBINE 3 - WHO ICTRP (NCT05013229). Stand des Eintrags: 04.03.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05013229	A1 (nicht T1DM)
102	Novo Nordisk A/S (2021): NN1535-4593 - A 52 week study comparing the efficacy and safety of once weekly IcoSema and daily insulin glargine 100 units/mL combined with insulin aspart, both treatment arms with or without oral anti diabetic drugs, in participants with type 2 diabetes inadequately controlled with daily basal insulin. - COMBINE 3 - WHO ICTRP (2020-005309-18). Stand des Eintrags: 01.05.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005309-18-DE	A1 (nicht T1DM)

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
103	Novo Nordisk ASNovo All (2021): NN1436-4625, Version 2.0 dated 07-Jan-2021 U1111-1251-7315 - A 26-week, randomised, multicentre, open-label, active-controlled, parallel group, two armed, treat-to-target trial investigating the effect on glycaemic control and safety of treatment with once weekly Insulin Icodec compared to once daily Insulin Degludec, both in combination with Insulin Aspart in adults with type 1 Diabetes, with a 26-week extension investigating long term safety. - ONWARDS 6 - WHO ICTRP (CTRI/2021/08/035474). Stand des Eintrags: 06.02.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/08/035474	E1 (kein Ausschluss. Die Studie erfüllt die Bedingungen zum Einschluss)
104	Novo Nordisk Denmark (2021): NN1436-4480 V3.0 Final Dated 30 November 2020 NN1436-4480 U1111-1247-5269 - A research study to compare two types of insulin, a new weekly insulin, insulin icodec and an available daily insulin, insulin glargine, both in combination with mealtime insulin, in people with type 2 diabetes who use daily insulin and mealtime insulin. - ONWARDS 4 - WHO ICTRP (CTRI/2021/06/034231). Stand des Eintrags: 02.06.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/06/034231	A1 (nicht T1DM)
105	Nishida Hiroko (2021): - A 26-week trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin glargine 100 units/mL, both in combination with bolus insulin with or without non-insulin anti-diabetic drugs, in subjects with type 2 diabetes on a basal-bolus regimen.(NN1436-4480) - ONWARDS4 - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031210076). Stand des Eintrags: 01.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210076	A1 (nicht T1DM)
106	Novo Nordisk A/S (2021): U1111-1247-5269 2020-000474-16 NN1436-4480 - A 26-week Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Glargine 100 Units/mL, Both in Combination With Bolus Insulin With or Without Non-insulin Anti-diabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes on a Basal-bolus Regimen - WHO ICTRP (NCT04880850). Stand des Eintrags: 02.06.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880850	A1 (nicht T1DM)
107	Novo Nordisk A/S (2021): U1111-1244-4473 NN1436-4571 - A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of Insulin Icodec in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04857398). Stand des Eintrags: 02.05.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04857398	A1 (nicht T1DM)
108	Oyatani Akihito (2021): NCT04848480 - Efficacy and safety of once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with insulin aspart, in adults with type 1 diabetes. (NN1436-4625) - ONWARDS6 - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031210031). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210031	E1 (kein Ausschluss. Die Studie erfüllt die Bedingungen zum Einschluss)
109	Novo Nordisk A/S (2021): U1111-1247-4945 2020-000454-10 NN1436-4478 - A 26-week Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Degludec, Both With or Without Non-insulin Anti-diabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin - WHO ICTRP (NCT04770532). Stand des Eintrags: 02.05.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04770532	A1 (nicht T1DM)

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
110	Novo Nordisk (2021): UTN: U1111-1251-7315 NL76301.041.21 EUCTR2020-002374-27-NL - Efficacy and safety of once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with insulin aspart, in adults with type 1 diabetes.;A 26-week, randomised, multicentre, open-label, active-controlled, parallel group, two armed, treat-to-target trial investigating the effect on glycaemic control and safety of treatment with once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec, both in combination with insulin aspart in adults with type 1 di - ONWARDS 6 - WHO ICTRP (NL-OMON52258). Stand des Eintrags: 09.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52258	E1 (kein Ausschluss. Die Studie erfüllt die Bedingungen zum Einschluss)
111	Novo Nordisk A/S (2021): NN1436-4625 - Efficacy and safety of once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with insulin aspart, in adults with type 1 diabetes. A 26-week, randomised, multicentre, open-label, active-controlled, parallel group, two armed, treat-to-target trial investigating the effect on glycaemic control and safety of treatment with once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec, both in combination with insulin aspart in adults with type 1 diabetes, with a 26-week extension investigating long term safety. - ONWARDS 6 - WHO ICTRP (2020-002374-27). Stand des Eintrags: 02.01.2022. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002374-27-DE	E1 (kein Ausschluss. Die Studie erfüllt die Bedingungen zum Einschluss)
112	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4478 2020-000454-10-DE - A 26-week trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin degludec, both with or without non-insulin anti-diabetic drugs, in subjects with type 2 diabetes treated with basal insulin - ONWARDS 2 - WHO ICTRP (2020-000454-10). Stand des Eintrags: 01.03.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000454-10-PT	A1 (nicht T1DM)
113	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4481 - Effectiveness and safety of once weekly insulin icodec used with DoseGuide versus once daily basal insulin analogues in an insulin naïve type 2 diabetes population in a clinical practice setting - ONWARDS 5 - WHO ICTRP (2020-000476-38). Stand des Eintrags: 05.04.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000476-38-HU	A1 (nicht T1DM)
114	Novo Nordisk AS (2020): U1111-1247-3878 NN1436-4477 Version 1.0 Dated 19 June 2020 - A 78-week trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin glargine 100 units/mL, both in combination with noninsulin anti-diabetic treatment, in insulin naïve subjects with type 2 diabetes. - WHO ICTRP (CTRI/2020/12/029545). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029545	A1 (nicht T1DM)
115	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4481 - Effectiveness and safety of once weekly insulin icodec used with DoseGuide versus once daily basal insulin analogues in an insulin naïve type 2 diabetes population in a clinical practice setting - ONWARDS 5 - WHO ICTRP (2020-000476-38). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000476-38-DE	A1 (nicht T1DM)

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
116	Novo Nordisk (2020): EUCTR2020-000474-16-NL NL75121.018.20 - A 26-week trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin glargine 100 units/mL, both in combination with bolus insulin with or without non-insulin anti-diabetic drugs, in subjects with type 2 diabetes on a basal-bolus regimen. - ONWARDS 4 - WHO ICTRP (NL-OMON54981). Stand des Eintrags: 09.04.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54981	A1 (nicht T1DM)
117	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4480 - A 26-week trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin glargine 100 units/mL, both in combination with bolus insulin with or without non-insulin anti-diabetic drugs, in subjects with type 2 diabetes on a basal-bolus regimen. - ONWARDS 4 - WHO ICTRP (2020-000474-16). Stand des Eintrags: 05.04.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000474-16-NL	A1 (nicht T1DM)
118	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4479 2020-000472-37-CZ - A 26-week double blinded, multiregional, trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with non-insulin anti-diabetic drugs, in insulin naïve subjects with type 2 diabetes. - ONWARDS 3 - WHO ICTRP (2020-000472-37). Stand des Eintrags: 02.03.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000472-37-AT	A1 (nicht T1DM)
119	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4570 - A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of Insulin Icodec in Subjects With Various Degrees of Hepatic Impairment - WHO ICTRP (NCT04597697). Stand des Eintrags: 01.11.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04597697	A5 (keine RCT)
120	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4569 2019-004606-10 U1111-1244-4346 - A Trial Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Insulin Icodec in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04582435). Stand des Eintrags: 02.09.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04582435	A5 (keine RCT)
121	Novo Nordisk A/S (2020): NN1436-4572 2019-004660-21 U1111-1244-4495 - A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of Insulin Icodec After Administration in Different Injection Regions in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04582448). Stand des Eintrags: 03.01.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04582448	A5 (keine RCT)
122	Novo Nordisk A/S (2020): 2020-000442-34 NN1436-4477 U1111-1247-3878 - A 78-week Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Glargine 100 Units/mL, Both in Combination With Non-insulin Anti-diabetic Treatment, in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04460885). Stand des Eintrags: 01.07.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04460885	A1 (nicht T1DM)
123	Novo Nordisk A/S (2019): NN1436-4465 2018-003406-11 U1111-1219-5474 - A Trial Comparing NNC0148-0287 C (Insulin 287) Versus Insulin Glargine U100, Both in Combination With Metformin, With or Without DPP4 Inhibitors and With or Without SGLT2 Inhibitors, in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT03951805). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03951805	A6 (< 24 Wochen)

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

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
124	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-001993-74 NN1436-4462 U1111-1214-2688 - A Trial Investigating the Hypoglycaemic Response to Overdosing of NNC0148-0287 C (Insulin 287) in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03945656). Stand des Eintrags: 01.09.2023. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03945656	A6 (< 24 Wochen)
125	Novo Nordisk A/S (2019): NN1436-4466 U1111-1219-5541 2018-003407-18 - A Trial Comparing NNC0148-0287 C (Insulin 287) Versus Insulin Glargine U100, Both in Combination With Metformin, With or Without DPP4 Inhibitors and With or Without SGLT2 Inhibitors, in Basal Insulin Treated Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT03922750). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03922750	A6 (< 24 Wochen)
126	Novo Nordisk A/S (2019): NN1436-4465 2018-003406-11-DE - A trial comparing NNC0148-0287 C (insulin 287) versus insulin glargine U100, both in combination with metformin, with or without DPP4 inhibitors and with or without SGLT2 inhibitors, in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes mellitus - WHO ICTRP (2018-003406-11). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003406-11-HU	A6 (< 24 Wochen)
127	Novo Nordisk A/S (2019): NN1436-4466 - A trial comparing NNC0148-0287 C (insulin 287) versus insulin glargine U100, both in combination with metformin, with or without DPP4 inhibitors and with or without SGLT2 inhibitors, in basal insulin treated subjects with type 2 diabetes mellitus - WHO ICTRP (2018-003407-18). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003407-18-DE	A6 (< 24 Wochen)
128	Novo Nordisk A/S (2019): NN1436-4466 - A trial comparing NNC0148-0287 C (insulin 287) versus insulin glargine U100, both in combination with metformin, with or without DPP4 inhibitors and with or without SGLT2 inhibitors, in basal insulin treated subjects with type 2 diabetes mellitus - WHO ICTRP (2018-003407-18). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003407-18-CZ	A6 (< 24 Wochen)
129	Novo Nordisk A/S (2018): NN1535-4359 U1111-1204-8233 2017-004538-27 - A Trial to Investigate Single Dose Pharmacokinetics of NNC0148-0287sema in a Fixed Ratio Compared With Insulin 287 and Semaglutide Given Separately in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03789578). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789578	A1 (nicht T1DM)
130	Novo Nordisk A/S (2018): NN1436-4422 U1111-1211-7635 - A Multiple-dose Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC0148-0287 C (Insulin 287) for Subcutaneous Administration in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03766854). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766854	A6 (< 24 Wochen)
131	Novo Nordisk A/S (2018): 2018-000322-63 NN1436-4383 U1111-1208-4124 - An Investigational Trial Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly NNC0148-0287 C (Insulin 287) Versus Once Daily Insulin Glargine, Both in Combination With Metformin, With or Without DPP-4 Inhibitors, in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT03751657). Stand des Eintrags: 08.02.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751657	A1 (nicht T1DM)

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

#	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
132	Novo Nordisk A/S (2018): NN1436-4225 2017-004528-31 U1111-1204-8909 - A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC0148-0287 C (Insulin 287) at Steady State Conditions in Subjects With Type 1 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03723772). Stand des Eintrags: 01.03.2024. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03723772	A6 (< 24 Wochen)
133	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-004529-34 NN1436-4226 U1111-1204-8972 - Investigation of Pharmacokinetics and Safety Profile of a Single Dose NNC0148-0287 C (Insulin 287) in Subjects With Various Degrees of Renal Impairment - WHO ICTRP (NCT03723785). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03723785	A6 (< 24 Wochen)
134	Novo Nordisk A/S (2018): 2018-000322-63-SI NN1436-4383 - An investigational trial comparing the efficacy and safety of once weekly NNC0148-0287 C (insulin 287) versus once daily insulin glargine, both in combination with metformin, with or without DPP-4 inhibitors, in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus - WHO ICTRP (2018-000322-63). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000322-63-SK	A1 (nicht T1DM)
135	Novo Nordisk A/S (2018): NN1436-4383 - An investigational trial comparing the efficacy and safety of once weekly NNC0148-0287 C (insulin 287) versus once daily insulin glargine, both in combination with metformin, with or without DPP-4 inhibitors, in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus - WHO ICTRP (2018-000322-63). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000322-63-SI	A1 (nicht T1DM)
136	Novo Nordisk A/S (2016): NN1436-4314 2016-000436-18 U1111-1178-9795 - A Multiple Dose Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC0148-0287 C (Insulin 287) for Subcutaneous Administration in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02964104). Stand des Eintrags: 07.09.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964104	A6 (< 24 Wochen)
137	Novo Nordisk A/S (2014): NN1436-4057 U1111-1140-5344 2013-001180-22 - A Multiple Dose Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered NNC0148-0287 (Insulin 287) in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02148861). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02148861	A6 (< 24 Wochen)
138	Novo Nordisk A/S (2013): U1111-1132-1018 2012-003048-66 NN1956-4014 - A Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC0148-0000-0287 in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01809184). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01809184	A1 (gesunde Personen)
139	Novo Nordisk A/S (2012): U1111-1125-2924 NN1436-3955 2011-005172-41 - A Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneous NNC0148-0000-0287 in Healthy Subjects and in Subjects With Type 1 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01730014). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 26.07.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730014	A6 (< 24 Wochen)
A: Ausschlussgrund; EU: Europäische Union; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

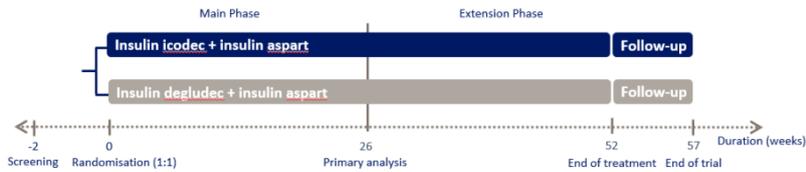
Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-63 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 4-63 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ONWARDS 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel (Hauptphase): Primäres Ziel von ONWARDS 6 war der Nachweis der Wirkung von 1 × wöchentlichem Insulin icodec in Kombination mit Insulin aspart 100 E/ml auf die Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit T1DM. Dazu wurde der Unterschied in der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zwischen Insulin icodec (1 × wöchentlich) und Insulin degludec 100 E/ml (1 × täglich), jeweils in Kombination mit Insulin aspart 100 E/ml (2 bis 4 × täglich), nach 26 Behandlungswochen mit einem Nicht-Unterlegenheits-Schwellenwert von 0,3 % verglichen.</p> <p>Sekundäres Ziel: Sekundäres Ziel von ONWARDS 6 war der Vergleich der Sicherheit und von patientenberichteten Endpunkten zwischen Insulin icodec (1 × wöchentlich) mit Insulin degludec 100 E/ml (1 × täglich), jeweils in Kombination mit Insulin aspart 100 E/ml (2 bis 4 × täglich), bei Erwachsenen mit T1DM. Der Fokus der Extensionsphase war die Beurteilung der Langzeitsicherheit und der Langzeitexposition.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, zwei-armige, multizentrische, multinationale, Treat-To-Target-Parallelgruppenstudie der Phase 3a (RCT) zur Untersuchung der Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, der Sicherheit und patientenberichteter Endpunkte von Insulin icodec (1 × wöchentlich) gegenüber Insulin degludec 100 E/ml (1 × täglich), jeweils in Kombination mit Insulin aspart 100 E/ml (2 bis 4 × täglich) bei Erwachsenen mit T1DM.</p> <p>Patienten wurden den Behandlungsgruppen (Insulin icodec vs. Insulin degludec 100 E/ml, jeweils in Kombination mit Insulin aspart 100 E/ml) im Verhältnis 1:1 zugeteilt.</p> <p>Es gab folgende Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Prä-Randomisierung) (Visite 1): 2 Wochen, • Behandlungsphase (randomisiert) (Visite 2 bis Visite 54): <ul style="list-style-type: none"> ○ Hauptphase (Visite 2 bis Visite 28 / Woche 0 bis 26): 26 Wochen (Primäre Analyse), ○ Extensionsphase (Visite 28 bis Visite 54 / Woche 26 bis 52): 26 Wochen (Fokus auf Langzeitsicherheit, patientenberichtete Endpunkte), • Follow-Up (Visite 54 bis Visite 56 / Woche 52 bis 57): 5 Wochen. <p>Die Gesamtdauer der Studie betrug somit ca. 59 Wochen.</p> 

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die erste Visite des ersten Patienten erfolgte am 30.04.2021, dies wird als Studienbeginn definiert.</p> <p>Es gibt 5 Versionen des Studienprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Version 1.0 vom 20.10.2020, diese Version wurde nicht bei den Behörden eingereicht • Version 2.0 vom 07.01.2021, diese ist die erste eingereichte Version • Version 3.0 vom 22.02.2021 • Version 4.0 vom 14.04.2021 • Version 5.0 vom 27.06.2022 <p>Es gab 3 Änderungen des Studienprotokolls. Alle Änderungen waren unwesentlich:</p> <p>Eine Änderung erfolgte nach Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Version 5.0, nur Japan, unwesentlich: Spezifikation von Arzneimitteln, die in der Studie verwendet wurden (ausgenommen die Studienmedikation) entsprechend lokaler regulatorischer Anforderungen <p>2 Änderungen erfolgten vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Version 4.0, alle Länder, unwesentlich: Deutschland wurde ausgeschlossen hinsichtlich der Regelung zur Co-Teilnahme an klinischen Studien zur Prävention oder Behandlung von COVID-19; kleinere Anpassungen und Korrekturen. • Version 3.0, nur Japan, unwesentlich: Japan wurde ausgeschlossen hinsichtlich der Regelung zur Co-Teilnahme an klinischen Studien zur Prävention oder Behandlung von COVID-19. <p>Neben den unwesentlichen Änderungen wurden folgende Protokolländerungen nach Studienbeginn dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Memo 09.12.2021, an alle Studienzentren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Korrektur des Flowcharts zur Studiendurchführung (keine Dokumentation von Hypoglykämien für Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen hatten, zu den Visiten 28A und 54A) ○ Korrektur zu GB-spezifischen Anforderungen (Dokumentation von UE statt SUE). • Kommunikation, 14.06.2021, an alle Country Affiliates: neue Reihenfolge der Untersuchungen bei Randomisierung im Protokoll (die angegebene Reihenfolge war nicht eindeutig und führte zur Protokollverletzung: Untersuchung von Antikörperproben im Vergleichsarm). <p>Die statistischen Analysen wurden bei der Auswertung wie folgt aus dem SAP ausgewählt (Änderungen nach der Entblindung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die statistische Analyse des primären Endpunkts wurde mit der primären Analyse durchgeführt (Imputation von Patienten, die ihre randomisierte Behandlung vor Woche 26 abgebrochen und einen Messwert zu Woche 26 hatten). • Ein negatives binomiales Modell wurde verwendet für die Zeit unterhalb des Zielbereichs, weil eine große Anzahl an Patienten 0 % der Zeit unterhalb des Zielbereiches lag.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es gibt eine Version des SAP: Version 1.0 vom 15.04.2021; d. h. es gab keine Änderungen des SAP.</p> <p>Änderung der SAP-Version 1.0 gegenüber den im Studienprotokoll Version 4.0 geplanten Analysen (Änderung vor Studienbeginn):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung des Satzes zu Patienten, die nicht randomisiert wurden, aber die Studienmedikation erhielten. • Aktualisierung der Baseline Definition zur Klarstellung, dass Woche 0 (Visite 2) als Baseline betrachtet wird und wenn nicht verfügbar, die letzte verfügbare Messung vor Woche 0 als Baseline verwendet wird; Ergänzung zusätzlicher Informationen, wie Endpunkte aus CGM-Messungen präsentiert werden sollen. Die Seeds (festgelegte Zahlwerte zur Sicherstellung der Reproduzierbarkeit der Berechnungen) für alle Imputationen wurden ergänzt. • Ergänzung der Beschreibung alternativer Imputationsstrategien für den Fall, dass nicht ausreichend Daten für die Imputationen vorliegen. • Ergänzung einer alternativen Analyse für Zeit < 3,0 mmol/l (54 mg/dl) und Zeit > 10,0 mmol/l (180 mg/dl), da die Stratifizierungsfaktoren fehlten; Ergänzung zur Klarstellung der Beschreibung der Analysen zum wöchentlichen Gesamt-Insulinverbrauch und zum Körpergewicht. • Ergänzung der Beschreibung der Analysen der explorativen Endpunkte. • Ergänzung weiterer Abweichungen, Untersuchungen und von Details zur Dokumentation und Darstellung der Daten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn alle genannten Kriterien erfüllt waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einverständniserklärung vor jeglicher studienbezogenen Aktivität. Studienbezogene Aktivitäten sind jegliche Maßnahmen, die als Teil der Studie durchgeführt werden, inklusive aller Aktivitäten zur Prüfung der Eignung für die Studie. 2. Männlich oder weiblich; Alter ≥ 18 Jahre (zum Zeitpunkt der Unterschrift der Einverständniserklärung). 3. Diagnose T1DM ≥ 1 Jahr vor dem Tag des Screenings. 4. Behandlung mit mehrfachen Insulininjektionen (Therapieregime mit Basal- und Bolusinsulinanaloga) ≥ 1 Jahr vor dem Tag des Screenings. 5. HbA_{1c}-Wert < 10,0 % bei Screening; bestätigt durch die Analyse des Zentrallabors. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eins oder mehrere der genannten Kriterien zutrafen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder verwandter Produkte. 2. Vorherige Teilnahme an dieser Studie. Die Teilnahme ist definiert als unterschriebene Einverständniserklärung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 3. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die schwanger werden möchten oder im gebärfähigen Alter sind und keine adäquate Verhütungsmethode verwenden (adäquate Verhütungsmethode gemäß lokalem Gesetz oder lokaler Praxis). 4. Teilnahme an jeglicher klinischen Studie zu einem zugelassenen oder nicht zugelassenen Prüfpräparat innerhalb der letzten 90 Tage vor Screening. Die gleichzeitige Teilnahme an einer Studie mit dem primären Ziel der Beurteilung eines zugelassenen oder nichtzugelassenen Prüfpräparates zur Prävention oder Behandlung der COVID-19-Erkrankung oder postinfektiöser Zustände waren erlaubt, wenn die letzte Dosis des Prüfpräparats über 30 Tage vor dem Screening gegeben wurde. 5. Jegliche Beschwerden außer T1DM-assoziierte Zustände, die nach Auffassung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder die Studienprotokoll-Compliance gefährden. 6. Voraussichtlicher Start einer neuen oder Änderung der bisherigen Begleitbehandlung für > 14 aufeinanderfolgende Tage, sofern diese sich bekanntermaßen auf das Gewicht oder den Glucosemetabolismus auswirkt (z. B. Behandlung mit Orlistat, Schilddrüsenhormonen oder Kortikosteroiden). 7. Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder transitorischer ischämischer Attacken innerhalb der letzten 180 Tage vor dem Tag des Screenings. 8. Chronische Herzinsuffizienz Klasse IV entsprechend der Klassifikation der NYHA bei Screening. 9. Geplante Koronar-, Carotis- oder periphere Arterien Revaskularisation. 10. Niereninsuffizienz mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m² bei Screening entsprechend der Analyse des Zentrallabors. 11. Eingeschränkte Leberfunktion, definiert als Alanin Aminotransferase ≥ 2,5-fach oder Bilirubin > 1,5-fach der oberen normalen Grenze bei Screening entsprechend der Analyse des Zentrallabors. 12. Bekannte Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, durch den Prüfarzt ermittelt durch Clarkes Fragebogen (Frage 8: „Wie zuverlässig können Sie anhand Ihrer Symptome erkennen, dass Ihr Blutzucker niedrig ist?“; die Antworten „nie“, „kaum“ und „manchmal“ wurden als Hypoglykämie Wahrnehmungsstörung eingeschätzt, die Antworten „häufig“ oder „immer“ nicht) [19]. 13. Wiederkehrende schwere Hypoglykämien im letzten Jahr, nach Einschätzung des Prüfarztes. 14. Inadäquat behandelter Blutdruck, definiert als systolisch ≥ 180 mmHg oder diastolisch ≥ 110 mmHg bei Screening. 15. Unkontrollierte und potenziell instabile diabetische Retinopathie oder Makulopathie; verifiziert durch eine Funduskopie, die innerhalb der letzten 90 Tage vor dem Screening oder in der Zeit zwischen Screening und Randomisierung durchgeführt wurde. Die Anwendung einer pharmakologischen Pupillen-Erweiterung, außer bei Verwendung einer digitalen Fundusfotokamera mit Eignung für Untersuchungen ohne Pupillen- Erweiterung, stellt eine weitere Voraussetzung dar.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																					
		<p>16. Akute oder vergangene maligne Neoplasie (außer Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, In-Situ-Karzinom der Zervix oder In-Situ-Prostatakrebs) innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Tag des Screenings.</p> <p>17. Behandlung mit jeglichen Medikamenten für die Indikationen Diabetes oder Fettleibigkeit, die nicht in den Einschlusskriterien aufgeführt sind, innerhalb der letzten 90 Tage vor dem Tag des Screenings.</p>																					
4b	Studienorganisation und Ort der Studierendurchführung	ONWARDS 6 wurde international in 12 Ländern durchgeführt (Deutschland, GB, Indien, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Russland, Spanien, Türkei, USA). In 98 Studienzentren wurden Patienten gescreent, in 97 Studienzentren wurden Patienten randomisiert bzw. zugeteilt.																					
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In ONWARDS 6 wurde folgende Studienmedikation eingesetzt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Interventionsarm: Insulin icodec</th> <th>Vergleichsarm: Insulin degludec 100 E/ml</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wirkstoff</td> <td>Insulin icodec</td> <td>Inulin degludec</td> </tr> <tr> <td>Wirkstärke</td> <td>700 E/ml</td> <td>100 E/ml</td> </tr> <tr> <td>Darreichungsform</td> <td colspan="2">Injektionslösung</td> </tr> <tr> <td>Art der Verabreichung</td> <td colspan="2">Subkutane Injektion in den Oberschenkel, Oberarm oder Bauch mittels Fertigen</td> </tr> <tr> <td>Dosierungsfrequenz</td> <td>1 × wöchentlich</td> <td>1 × täglich</td> </tr> <tr> <td>Startdosis</td> <td> <p>Zur Randomisierung (V2, Woche 0):</p> <p>Gabe einer zusätzlichen Dosis Insulin icodec (Loading-Dose) bei Randomisierung.</p> <p>Die Gesamtdosis Insulin icodec ergibt sich daher wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamt-Basal-insulindosis vor Randomisierung × 7 + 50 % der Gesamt-Basal-insulin-dosis vor Randomisierung für Patienten, die vor der Randomisierung Insulin glargin 300 E/ml oder 2 × täglich Basal-insulin erhalten haben (unabhängig vom HbA_{1c}-Wert </td> <td>Dosis entsprechend der lokal geltenden Fachinformation.</td> </tr> </tbody> </table>		Interventionsarm: Insulin icodec	Vergleichsarm: Insulin degludec 100 E/ml	Wirkstoff	Insulin icodec	Inulin degludec	Wirkstärke	700 E/ml	100 E/ml	Darreichungsform	Injektionslösung		Art der Verabreichung	Subkutane Injektion in den Oberschenkel, Oberarm oder Bauch mittels Fertigen		Dosierungsfrequenz	1 × wöchentlich	1 × täglich	Startdosis	<p>Zur Randomisierung (V2, Woche 0):</p> <p>Gabe einer zusätzlichen Dosis Insulin icodec (Loading-Dose) bei Randomisierung.</p> <p>Die Gesamtdosis Insulin icodec ergibt sich daher wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamt-Basal-insulindosis vor Randomisierung × 7 + 50 % der Gesamt-Basal-insulin-dosis vor Randomisierung für Patienten, die vor der Randomisierung Insulin glargin 300 E/ml oder 2 × täglich Basal-insulin erhalten haben (unabhängig vom HbA_{1c}-Wert 	Dosis entsprechend der lokal geltenden Fachinformation.
	Interventionsarm: Insulin icodec	Vergleichsarm: Insulin degludec 100 E/ml																					
Wirkstoff	Insulin icodec	Inulin degludec																					
Wirkstärke	700 E/ml	100 E/ml																					
Darreichungsform	Injektionslösung																						
Art der Verabreichung	Subkutane Injektion in den Oberschenkel, Oberarm oder Bauch mittels Fertigen																						
Dosierungsfrequenz	1 × wöchentlich	1 × täglich																					
Startdosis	<p>Zur Randomisierung (V2, Woche 0):</p> <p>Gabe einer zusätzlichen Dosis Insulin icodec (Loading-Dose) bei Randomisierung.</p> <p>Die Gesamtdosis Insulin icodec ergibt sich daher wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamt-Basal-insulindosis vor Randomisierung × 7 + 50 % der Gesamt-Basal-insulin-dosis vor Randomisierung für Patienten, die vor der Randomisierung Insulin glargin 300 E/ml oder 2 × täglich Basal-insulin erhalten haben (unabhängig vom HbA_{1c}-Wert 	Dosis entsprechend der lokal geltenden Fachinformation.																					

		<p>bei Screening) und Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von < 8 % bei Screening (64 mmol/mol)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Basal-insulindosis vor Randomisierung × 7 + 100 % der Gesamt-Basal-insulin-dosis vor Randomisierung für Patienten, die bei Screening einen HbA_{1c}-Wert von ≥ 8 % (64 mmol/mol) hatten <p>Zur nachfolgenden Gabe (V3, Woche 1): Gesamt-Basalinsulindosis × 7</p>																					
	<p>Dosis-anpassung</p>		<p>Die individuelle Dosis soll während der Behandlungsphase (für Insulin icodec nach V3, für Insulin degludec 100 E/ml nach V2) vom Prüfarzt 1 × wöchentlich basierend auf 3 aufeinanderfolgenden (1 und 2 Tage vor und am Tag der Titration) Nüchternplasmaglucose-Werten entsprechend des Titrationsalgorithmus eintitriert werden (Umsetzung des Treat-To-Target-Ansatz zur Optimierung der Blutzuckerkontrolle). Es gibt kein Maximum oder Minimum der Insulindosen.</p> <p>Titrationsalgorithmen:</p> <p>Anpassung der Dosis von Insulin icodec sollen entsprechend der folgenden Tabelle vorgenommen werden:</p> <table border="1" data-bbox="767 1507 1334 1809"> <thead> <tr> <th colspan="3">3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglucose-Werte</th> <th>Dosis-anpassung</th> </tr> <tr> <th>Einheit</th> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> <th>E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">niedrigster SMPG-Wert</td> <td>< 4,4</td> <td>< 80</td> <td>- 20</td> </tr> <tr> <td>4,4 – 7,2</td> <td>80 – 130</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>> 7,2</td> <td>> 130</td> <td>+ 20</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anpassung der Dosis von Insulin degludec 100 E/ml sollen entsprechend der folgenden Tabelle vorgenommen werden:</p>	3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglucose-Werte			Dosis-anpassung	Einheit	mmol/l	mg/dl	E	niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 20	4,4 – 7,2	80 – 130	0	> 7,2	> 130	+ 20		
3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglucose-Werte			Dosis-anpassung																				
Einheit	mmol/l	mg/dl	E																				
niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 20																				
	4,4 – 7,2	80 – 130	0																				
	> 7,2	> 130	+ 20																				

			<table border="1"> <tr> <td colspan="3">3 aufeinanderfolgende Nüchtplasmagluco­se-Werte</td> <td>Dosis-anpassung</td> </tr> <tr> <td>Einheit</td> <td>mmol/l</td> <td>mg/dl</td> <td>E</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">niedrigster SMPG-Wert</td> <td>< 4,4</td> <td>< 80</td> <td>- 3</td> </tr> <tr> <td>4,4 – 7,2</td> <td>80 – 130</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>> 7,2</td> <td>> 130</td> <td>+ 3</td> </tr> </table> <p>Abweichungen vom Titrationsalgorithmus sind mit dokumentierter Begründung zur Patientensicherheit durch den Prüfarzt möglich.</p>	3 aufeinanderfolgende Nüchtplasmagluco­se-Werte			Dosis-anpassung	Einheit	mmol/l	mg/dl	E	niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 3	4,4 – 7,2	80 – 130	0	> 7,2	> 130	+ 3
3 aufeinanderfolgende Nüchtplasmagluco­se-Werte			Dosis-anpassung																		
Einheit	mmol/l	mg/dl	E																		
niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 3																		
	4,4 – 7,2	80 – 130	0																		
	> 7,2	> 130	+ 3																		
		Anwendungshinweise	<table border="1"> <tr> <td>Die Uhrzeit der Injektionen ist nicht festgelegt. Die Dosis soll immer am gleichen Tag der Woche injiziert werden.</td> <td>Die Start-Uhrzeit der Injektion kann frei gewählt werden, jedoch soll die Injektion täglich zur gleichen Uhrzeit erfolgen.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ein regelmäßiger Wechsel der Einstichstellen wird empfohlen.</td> </tr> </table>	Die Uhrzeit der Injektionen ist nicht festgelegt. Die Dosis soll immer am gleichen Tag der Woche injiziert werden.	Die Start-Uhrzeit der Injektion kann frei gewählt werden, jedoch soll die Injektion täglich zur gleichen Uhrzeit erfolgen.	Ein regelmäßiger Wechsel der Einstichstellen wird empfohlen.															
Die Uhrzeit der Injektionen ist nicht festgelegt. Die Dosis soll immer am gleichen Tag der Woche injiziert werden.	Die Start-Uhrzeit der Injektion kann frei gewählt werden, jedoch soll die Injektion täglich zur gleichen Uhrzeit erfolgen.																				
Ein regelmäßiger Wechsel der Einstichstellen wird empfohlen.																					
		Hinweise zur Aufbewahrung	<p>Lagerung vor dem Gebrauch:</p> <ul style="list-style-type: none"> Im Kühlschrank (2°C – 8°C) Nicht einfrieren Vor Licht schützen <table border="1"> <tr> <td>In Gebrauch:</td> <td>In Gebrauch:</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Innerhalb von 12 Wochen aufbrauchen Lagerung bei 2°C – 30°C Nicht einfrieren Vor Licht schützen </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Innerhalb von 8 Wochen aufbrauchen Lagerung bei 2°C – 30°C Nicht einfrieren Vor Licht schützen </td> </tr> </table>	In Gebrauch:	In Gebrauch:	<ul style="list-style-type: none"> Innerhalb von 12 Wochen aufbrauchen Lagerung bei 2°C – 30°C Nicht einfrieren Vor Licht schützen 	<ul style="list-style-type: none"> Innerhalb von 8 Wochen aufbrauchen Lagerung bei 2°C – 30°C Nicht einfrieren Vor Licht schützen 														
In Gebrauch:	In Gebrauch:																				
<ul style="list-style-type: none"> Innerhalb von 12 Wochen aufbrauchen Lagerung bei 2°C – 30°C Nicht einfrieren Vor Licht schützen 	<ul style="list-style-type: none"> Innerhalb von 8 Wochen aufbrauchen Lagerung bei 2°C – 30°C Nicht einfrieren Vor Licht schützen 																				
		Begleitbehandlung	<p>Vorgegebenes Bolusinsulin: Insulin aspart 100 E/ml</p> <ul style="list-style-type: none"> Fertigen, subkutan, zu den Hauptmahlzeiten 2 bis 4 × täglich Zum Wechsel vom vor dem Studieneintritt verwendeten Bolusinsulin zu Insulin aspart 100 E/ml pro Mahlzeit soll die Dosis Insulin aspart 100 E/ml entsprechend der Dosis des bisherigen Bolusinsulins gegeben werden. Eine Anpassung der Dosis soll in den ersten 8 Wochen nur aus Sicherheitsgründen erfolgen. Danach soll eine Dosisanpassung durch den Prüfarzt 1 × wöchentlich in Betracht gezogen werden. Die Titration von Insulin aspart kann, je nach Einschätzung des Studienarztes, entweder 1 × wöchentlich basierend auf prä-prandialen und bedtime-SMPG-Werten entsprechend dem 																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																	
			<p>Algorithmus angepasst werden, oder basierend auf der Kohlenhydratschätzung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anpassung der Dosis soll wie folgt auf dem niedrigsten Vor-Mahlzeiten- oder bedtime-SMPG-Wert der letzten Woche vor Titration basieren und entsprechend der darunter folgenden Tabelle vorgenommen werden: • Anpassung der Frühstücksdosis basierend auf den Vor-Mittags-SMPG-Werten • Anpassung der Mittagsdosis basierend auf den Vor-Abendessen-SMPG-Werten • Anpassung der Abendessendosis basierend auf den bedtime-SMPG-Werten <table border="1" data-bbox="767 725 1337 1014"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="767 725 1206 808">Niedrigster SMPG-Wert (Vor-Mahlzeit oder bedtime-Wert)</th> <th data-bbox="1206 725 1337 808">Dosis-anpassung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="767 808 986 860">mmol/l</td> <td data-bbox="986 808 1206 860">mg/dl</td> <td data-bbox="1206 808 1337 860">E</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 860 986 911">< 4,4</td> <td data-bbox="986 860 1206 911">< 80</td> <td data-bbox="1206 860 1337 911">- 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 911 986 963">4,4 – 7,2</td> <td data-bbox="986 911 1206 963">80 – 130</td> <td data-bbox="1206 911 1337 963">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 963 986 1014">> 7,2</td> <td data-bbox="986 963 1206 1014">> 130</td> <td data-bbox="1206 963 1337 1014">+ 1</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Abweichungen vom Titrationsalgorithmus sind mit dokumentierter Begründung zur Patientensicherheit durch den Prüfarzt möglich. • Kohlehydratzählung: • Nur Patienten, die gewillt und befähigt sind, sollen diese Methode anwenden. Patienten sollten Erfahrung damit haben. Der Prüfarzt ist verantwortlich für die korrekte Schulung. • Insulin aspart soll täglich unmittelbar mit dem Vor-Mahlzeiten-SMPG und dem Kohlenhydratgehalt der geplanten Mahlzeit angepasst werden. Dazu muss der Prüfarzt das Insulin-zu-Kohlehydrate-Verhältnis und den Insulinsensitivitätsfaktor für jede Mahlzeit bestimmen und ggf. anpassen. • Patienten können Korrekturen der Bolusdosen in Absprache mit dem Prüfarzt anwenden. Der Prüfarzt soll die Korrektur-Bolusdosen abschätzen. • Hinweise zur Aufbewahrung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lagerung vor dem Gebrauch: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Im Kühlschrank (2°C – 8°C) ▪ Nicht einfrieren ▪ Vor Licht schützen ○ In Gebrauch: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Innerhalb von 4 Wochen aufbrauchen 		Niedrigster SMPG-Wert (Vor-Mahlzeit oder bedtime-Wert)		Dosis-anpassung	mmol/l	mg/dl	E	< 4,4	< 80	- 1	4,4 – 7,2	80 – 130	0	> 7,2	> 130	+ 1
Niedrigster SMPG-Wert (Vor-Mahlzeit oder bedtime-Wert)		Dosis-anpassung																	
mmol/l	mg/dl	E																	
< 4,4	< 80	- 1																	
4,4 – 7,2	80 – 130	0																	
> 7,2	> 130	+ 1																	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lagerung 2 bis 30°C ▪ Nicht einfrieren <p>Diabetesbezogene Begleitbehandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bis zum Behandlungsende (Visite 54) ist nur die randomisierte Studienbehandlung erlaubt, es sei denn es bestehen Sicherheitsbedenken seitens des Prüfarztes. • Die diabetesbezogenen Begleitbehandlungen sollen im eCRF separat erfasst werden. • Sofern eine neue Behandlung mit Antidiabetika vor Studienende begonnen wird, soll dies als Änderung der diabetesbezogenen Begleitbehandlung im eCRF dokumentiert werden. <p>Sonstige Begleitbehandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle sonstigen Begleitbehandlungen sollen erfasst werden. • Änderungen der sonstigen Begleitbehandlungen, sollen bei jeder Visite erfasst werden. Erfolgt die Änderung aufgrund von UE, sollte dies ebenfalls erfasst werden.
6	Zielkriterien		
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Für alle Endpunkte gelten folgende Zeitentsprechungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline = Woche 0: Visite 2 • Woche 22: Visite 24 • Woche 26: Visite 28 • Woche 24: Visite 26 • Woche 52: Visite 54 • Woche 57: Visite 56 <p>Für die hypoglykämischen Episoden gelten folgende Definitionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwer: Level 3 • klinisch signifikant: Level 2 (< 3,0 mmol/l [54 mg/dl] bestätigt durch BG-Messgerät) • nächtlich: Auftreten zwischen 00:01 und 05:59 Uhr <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (%-Punkte) von Baseline zu Woche 26 <p>Unterstützende sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Nüchternplasmaglucoese-Wertes in mmol/l von Baseline bis Woche 26 • Zeit im Zielbereich 3,9 bis 10,0 mmol/l (70 bis 180 mg/dl) in % der Messwerte (CGM Messung, Dexcom G6[®]) von Woche 22 bis Woche 26 • Änderung im DTSQ hinsichtlich der Gesamt-Behandlungszufriedenheit (Score 0 bis 36) von Baseline bis Woche 26 	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (%-Punkte) von Baseline zu Woche 52 <p>Sekundäre Sicherheits-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung jeweils von Baseline bis Woche 26 und Baseline bis Woche 57 <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl schwerer hypoglykämischer Episoden ○ Anzahl klinisch signifikanter hypoglykämischer Episoden, ○ Anzahl klinisch signifikanter oder schwerer hypoglykämischer Episoden ○ Anzahl nächtlicher klinisch signifikanter oder schwerer hypoglykämischer Episoden • Erhebung mittels CGM (Dexcom G6): <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit < 3,0 mmol/l (54 mg/dl) in % der Messungen von Woche 22 bis Woche 26 ○ Zeit > 10 mmol/l (180 mg/dl) in % der Messungen von Woche 22 bis Woche 26 • Durchschnittliche wöchentliche Gesamtinsulin-Dosis in E von Woche 24 bis Woche 26 und von Woche 50 bis Woche 52 • Änderung des Körpergewichts in kg von Baseline bis Woche 26 <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung jeweils von Baseline bis Woche 52 <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl schwerer hypoglykämischer Episoden ○ Anzahl klinisch signifikanter hypoglykämischer Episoden ○ Anzahl klinisch signifikanter oder schwerer hypoglykämischer Episoden ○ Anzahl nächtlicher klinisch signifikanter oder schwerer hypoglykämischer Episoden <p>Weitere Standard-Sicherheits-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUE • UE • Sicherheits-Laborparameter • Vitalzeichen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde so bestimmt, dass die Nicht-Unterlegenheit mit einem Nicht-Unterlegenheits-Schwellenwert von 0,3 %-Punkten und mit 90 %iger Power hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes für den Estimand für das FAS erklärt werden konnte. Die im Folgenden ausgeführten Annahmen basieren darauf, dass alle verfügbaren Datenpunkte des primären Endpunkts für die primäre Analyse verwendet werden.</p> <p>In vorangegangenen Studien mit Insulin degludec 100 E/ml bei Patienten mit T1DM (NN1250-3583, NN1250-3770 und NN1250-3995) betrug der Anteil</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Patienten, die die Behandlung oder die Studie innerhalb der ersten 26 Wochen abbrechen, 9 %, 12 % und 15 %. Unter Beachtung der erhöhten Fokussierung auf Retention wird ein Anteil von 10 % von Patienten angenommen, die innerhalb der ersten 26 Wochen der Studie ein Intercurrent Event haben.</p> <p>Für Personen, die die randomisierte Behandlungsphase komplett durchlaufen haben, wurde kein Unterschied zwischen den Studienarmen angenommen. Für Patienten, die ihre Behandlung vorzeitig beendeten oder die Studie abbrechen, wurde ein Behandlungsunterschied von 0,3 % zu Gunsten des Komparators angenommen.</p> <p>Aus der Vermutung eines Anteils von Patienten mit Intercurrent Event vor Woche 26 von 10 % ergibt sich die Annahme eines mittleren Behandlungsunterschieds von 0,03 %-Punkten für den spezifizierten Estimand in der Gesamtpopulation.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen von Studien mit Insulin degludec 100 E/ml bei Personen mit T1DM (NN1250-3583, NN1250-3770 und NN1250-3995; SD: 0,9, 0,9 und 0,93) wurde ein SD von 1,0 %-Punkten angenommen.</p> <p>Unter den vorgenannten Annahmen und Anforderungen, müssten 580 Personen randomisiert werden (dies würde eine Aussage zur Nicht-Unterlegenheit mit 90 % Power ermöglichen).</p> <p>Unter der Annahme, dass 25 % der gescreenten Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllen (Screening-Failures), ergibt sich eine Zahl von ca. 774 zu screenenden Patienten, um 580 Patienten randomisieren zu können.</p> <p>Diese Fallzahl ist auch bei von den Annahmen abweichenden Behandlungsunterschieden und SD angemessen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Studie enthält keine formale Interimsanalyse. Allerdings wurde eine Auswertung nach Abschluss der Hauptphase vorgenommen und eine weitere nach Studienende. Zur Hauptphase wurde deutlich vor der letzten Studienvsiste des letzten Patienten berichtet (Woche 26 gegenüber Woche 57).</p> <p>Zur Aufrechterhaltung der Studienintegrität war die Verteilung der Studienergebnisse der Hauptphase zunächst der internen Kommunikation und der Vorlage bei regulatorischen Behörden vorbehalten.</p> <p>Die Studie endete nach Ablauf der geplanten Studiendauer, und wurde nicht vorzeitig abgebrochen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Liste
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung der Patienten wurde nach Basalinsulin-Behandlung vor Studieneintritt (2 × täglich/mit Insulin glargin 300 E/ml oder 1 × täglich) und HbA _{1c} -Wert bei Screening (< 8 % oder ≥ 8 %) stratifiziert. In jedem Stratum wurde jeder Patient zufällig zur Behandlung mit 1 × wöchentlichem Insulin icodec oder 1 × täglichem Insulin degludec zuteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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>	Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Die Randomisierung und Zuteilung erfolgte mittels IWRS.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die computergenerierte Randomisierungsliste wurde von Novo Nordisk erstellt und verwaltet.</p> <p>Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Studienarmen erfolgte über das IWRS.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren</p> <p>a) die Probanden / Patienten und / oder</p> <p>b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder</p> <p>c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>ONWARDS 6 ist eine offene Studie, da es Bedenken hinsichtlich der Umsetzbarkeit einer Verblindung gab – die Behandlungsregime unterschieden sich und ein Risiko der Verwechslung der Fertiggens (2 verschiedene Basalinsuline, 1 Bolusinsulin) hätte bei einem Double-Blind-Double Dummy-Design bestanden.</p> <p>a) Nein, unverblindet</p> <p>b) Nein, unverblindet</p> <p>c) Prüffärzte nicht verblindet; unabhängiges externes EAC zur Beurteilung von „Ereignissen zur Beurteilung“ verblindet</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysierte Populationen:</p> <p>Randomisiert: Alle randomisierten Patienten.</p> <p>Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patienten. Die Auswertung erfolgte nach der Behandlung, zu der die Patienten randomisiert wurden.</p> <p>Safety Analysis Set (SAS): Alle Patienten, die den Studienarmen randomisiert zugeordnet wurden und die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgte nach der Behandlung, die die Patienten tatsächlich erhalten haben.</p> <p>Beobachtungszeiträume:</p> <p>In-Trial</p> <p>Der In-Trial-Beobachtungszeitraum beginnt mit der Randomisierung und endet mit Datum des ersten der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Letzter direkter Kontakt des Patienten zum Studienzentrum, • Widerruf der Einverständniserklärung, • Letzter Patient-Prüfarzt-Kontakt (durch den Prüfarzt definiert; z. B. ungeplanter Telefonanruf) für Patienten, die Lost-To-Follow-Up sind, • Zeitpunkt des Todes, für Patienten, die vor einem der oben genannten Ereignisse verstorben sind. <p>Für Patienten, die nicht randomisiert wurden, aber eine Studienmedikation erhalten haben, startete die Studienphase zu dem Zeitpunkt der ersten Studienmedikation.</p> <p>Der In-Trial-Beobachtungszeitraum bezieht Baseline-Untersuchungen immer mit ein.</p> <p>On-Treatment</p> <p>Der On-Treatment-Beobachtungszeitraum beginnt mit dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation (entsprechend eCRF-Dokumentation) und endet mit Datum des ersten der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visite zum Behandlungsende (Visite 56), • Das letzte Datum der Studienmedikation + 5 Wochen für 1 × tägliches Insulin und + 6 Wochen für 1 × wöchentliches Insulin (entspricht 5 Wochen nach dem Ende der letzten Dosis der Studienmedikation für beide Studienarme), • Das Ende des In-Trial-Beobachtungszeitraums. <p>Der On-Treatment-Beobachtungszeitraum repräsentiert die Zeit, in der die Anwendung der Studienmedikation angenommen wird.</p> <p>Der On-Treatment-Beobachtungszeitraum bezieht Baseline-Untersuchungen immer mit ein.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Main-On-Treatment</p> <p>Der Main-On-Treatment-Beobachtungszeitraum beginnt mit dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation (entsprechend eCRF-Dokumentation) und endet mit dem Datum des ersten der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ende des On-Treatment-Beobachtungszeitraums, • Woche 26 (Visite 28). <p>Der Main-On-Treatment-Beobachtungszeitraum bezieht Baseline-Untersuchungen immer mit ein.</p> <p>Statistische Analysen der Endpunkte</p> <p>Generelle Überlegungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Estimand ist definiert als Behandlungsunterschied zwischen Insulin icodec und Insulin degludec 100 E/ml hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline zu Woche 26 für alle randomisierten Patienten, unabhängig von der Adhärenz zur randomisierten Behandlung und Änderungen in der diabetesspezifischen Hintergrundbehandlung. Die Treatment-Policy-Strategie wird auf folgende Intercurrent Events angewendet: Therapieabbruch und Verlassen der Studie; Messungen, die nach diesen Ereignissen erhalten werden, werden für die primäre Analyse verwendet. Der Estimand soll eine Abschätzung des Gesamt-Behandlungseffektes, z. B. im Sinne einer ITT-Analyse ergeben. • Die statistischen Analysen umfassen den geschätzten mittleren Behandlungsunterschied (Differenz oder Verhältnis), das zweiseitige 95%-KI und den zugehörigen zweiseitigen p-Wert. • In den statistischen Modellen werden erklärende Faktoren wie folgt kodiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlung: 1 × wöchentlich Insulin icodec, 1 × täglich Insulin degludec 100 E/ml ○ HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 %: ja/nein ○ Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt: ja/nein ○ Geographische Region: Asien (Indien, Japan), Europa (Deutschland, GB, Niederlande, Italien, Russland, Spanien, Türkei), Nordamerika (Kanada, USA) • Baseline ist definiert als die Daten, die zu Woche 0 (Visite 2) gesammelt wurden. Sofern eine Messung dazu nicht verfügbar ist, wird die letzte verfügbare Messung vor Woche 0 als Baseline verwendet. • Die Zahl 541024 wird als Seed (festgelegter Zahlwert zur Sicherstellung der Reproduzierbarkeit der Berechnungen) für alle Imputationen verwendet. • Alle Endpunkte, die auf CGM-Messungen basieren, werden zusammengefasst und wie folgt analysiert: Verwendung des FAS und des In-Trial-Beobachtungszeitraums; Prozent der Zeit im Zielbereich wird berechnet als 100 × die Anzahl der aufgezeichneten Messungen im Zielbereich, geteilt durch die Gesamtzahl der aufgezeichneten Messungen. Entsprechend internationalen Konsenskriterien gehen nur die CGM-Messungen in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Analyse ein, für die mindestens 70 % der geplanten CGM-Messungen (eines Patienten) während der letzten 4 Wochen der Behandlung verfügbar waren.</p> <p>Geplante Analysen</p> <p><i>Für weitere Informationen zur tatsächlichen Umsetzung der Analysen bzw. Auswahl von Optionen siehe Item 3b.</i></p> <p>Primärer Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes</p> <p>Der Treatment-Policy-Estimand wird geschätzt für das FAS unter Verwendung aller HbA_{1c}-Messungen, die zu Woche 26 verfügbar sind, insbesondere inklusive der Messungen von Patienten, die ihre randomisierte Behandlung abgebrochen haben. Fehlende HbA_{1c}-Werte zu Woche 26 (unabhängig vom Behandlungs-Status) werden mittels Patienten, die vor Woche 26 die Studienbehandlung abgebrochen haben und eine Messung zu Woche 26 haben, wie folgt imputiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.000 Kopien des Datensatzes für HbA_{1c} werden erzeugt. • Für die Patienten, die die Studienbehandlung vor der Woche 26-Visite abgebrochen haben und die einen Wert HbA_{1c}-Wert zu Woche 26 haben, wird die Änderung im HbA_{1c}-Wert vom letzten verfügbaren geplanten On-Treatment-Wert (LAOT-Wert) zu Woche 26 für jede Kopie des Datensatzes mittels ANCOVA-Modell (mit der randomisierten Behandlung als fester Faktor, LAOT-Wert und Zeitpunkt als Kovariaten) ausgewertet. Die geschätzten Parameter, und ihre Varianzen, aus dem Modell werden verwendet, um fehlende HbA_{1c}-Werte für die Änderung von LAOT zu Woche 26 und somit den fehlenden HbA_{1c}-Wert zu Woche 26 zu imputieren. • Für jeden der kompletten Datensätze wird der primäre Endpunkt mittels ANCOVA-Modell mit geographischer Region, HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 % (ja/nein), Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja/nein) und randomisierter Behandlung als festen Faktoren und HbA_{1c}-Baseline-Wert als Kovariate analysiert. Die Schätzwerte und die geschätzten SD für die 1.000 Datensätze werden zu einem Schätzer und assoziierter SD nach den Rubin-Regeln zusammengefasst. <p>Diese Analyse entspricht der Annahme, dass Patienten mit fehlenden Daten sich genauso verhalten wie Patienten, die ihre randomisierte Behandlung abgebrochen haben.</p> <p>Sofern die Daten für eine aussagekräftige Imputation des vorgenannten Modells nicht ausreichen, kann die Methode wie folgt angepasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Alternative: Vereinfachung des Imputations-Modells durch Entfernen der zwei Kovariaten LAOT und Zeitpunkt. • 2. Alternative (sofern Daten nicht ausreichend für 1. Alternative; Return-To-Baseline-Methode): Imputation fehlender Werte zu Woche 26 mittels Baselinewert und plus zufälligem normalverteiltem Fehlerterm. Diese Imputationsmethode umfasst auch Messungen nach Intercurrent Events, entspricht aber ansonsten der Imputationsmethode für Endpunkte, für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>keine Daten nach der Behandlungsphase erhoben wurden (entsprechend Beschreibung zu Nüchternplasmaglucose).</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse:</i></p> <p>Das Ziel der Sensitivitätsanalyse ist die Untersuchung der Ergebnisrobustheit der Annahmen hinsichtlich der fehlenden Daten.</p> <p>Für den primären Endpunkt wird eine zweidimensionale Tipping-Point-Analyse durchgeführt. Bei den Studienteilnehmern, die imputierte HbA_{1c}-Werte zu Woche 26 haben, wird ein schlechteres Outcome angenommen, sofern sie im Interventionsarm sind, und ein besserer Outcome, wenn sie im Vergleichsarm sind, im Vergleich zu dem, was in der primären Analyse imputiert wird. Dabei wird vor der Analyse ein Wert Δ_i zu den imputierten Daten addiert oder subtrahiert. Der Wert Δ_i wird unabhängig für beide Studienarmen variiert. Der Nicht-Unterlegenheits-Schwellenwert von 0,3 % befindet sich unter den untersuchten Δ_i-Werten. Die Plausibilität der Δ_i-Werte, bei denen sich die Ableitung der primären Analyse ändert, wird ausgewertet, um die Robustheit der primären Analyse zu bewerten.</p> <p><i>Weitere Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterstützende sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nüchternplasmaglucose und Änderung im DTSQ: Fehlende Werte zu Woche 26 (unabhängig vom Behandlungs-Status) werden für beide Studienarme mittels Baselinewert plus zufälligem Fehlerterm imputiert. Der zufällige Fehlerterm ist normalverteilt mit einer SD, die der geschätzten Residualstandardabweichung einer ANCOVA auf den LAOT-Werten gleichgesetzt wird. (entspricht der 2. Alternative zur Analyse des primären Endpunktes) ○ Zeit im Zielbereich (3,9 bis 10 mmol/l [70 bis 180 mg/dl]), Woche 22 bis 26): Multiple Imputation von Werten von Studienteilnehmern aus dem Studienarm mit Insulin degludec 100 E/ml die ihre randomisierte Insulinbehandlung abgeschlossen haben, mit der Annahme dass sich Patienten ohne Messwerte wie Patienten aus dem Komparatorarm verhalten. Ein ANCOVA- Modell wurde auf 1.000 Kopien des Datensatzes angewendet und die geschätzten Mittelwerte und Varianzen wurden zur Imputation der Fehlwerte in beiden Studienarmen verwendet. ○ Änderung des HbA_{1c}-Wertes zu Woche 52: Analyse entsprechend der Methodik des primären Endpunkts. • Unterstützende sekundäre Sicherheits-Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypoglykämische Episoden: Multiple Imputation unter der Annahme, dass die Ereignisrate vor der 2. Follow-Up-Visite (V56) der Ereignisrate des jeweiligen Studienarms folgt, während nach V56 die Ereignisrate die des Vergleichsarms ist. ○ Zeit < 3,0 mmol/l (54 mg/dl) und Zeit > 10 mmol/l (180 mg/dl): Entsprechend Zeit im Zielbereich, bei Normalverteilung der Daten. Alternativ bei einer großen Anzahl an Patienten mit 0 % Zeit < 3,0 mmol/l oder > 10 mmol/l: Negatives Binomialmodell anhand der Anzahl der Oberhalb/Unterhalb-Messungen mit einer Log-Link-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Funktion und dem Logarithmus der Gesamtzahl der Messungen als Offset und geographischer Region, HbA_{1c}-Wert bei Screening < 8 % (ja/nein), Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja/nein) als Faktor (ohne Baseline-Wert als Kovariate).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere wöchentliche Insulindosis von Woche 24 bis Woche 26 und von Woche 50 bis Woche 52: Log-Transformation, Analyse entsprechend Nüchternplasmaglucoese-Wert unter Verwendung der log-transformierten wöchentlichen Gesamt-Insulindosis vor der Studie als Kovariate; Imputation mit Log-transformierten Baselinewerten mit zufälligem Fehlerterm. ○ Änderung des Körpergewichts, Baseline bis Woche 26: Analyse entsprechend primärem Endpunkt (Änderung HbA_{1c}-Wert), jedoch mit dem Körpergewicht zu Baseline als Kovariate.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<ul style="list-style-type: none"> a) 582 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, d. h. 290 Patienten in den Studienarm mit Insulin icodec und 292 Patienten in den Studienarm mit Insulin degludec 100 E/ml. b) Alle Patienten erhielten die Studienmedikation. c) Alle Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums Änderung des HbA_{1c}-Wertes in % von Baseline bis Woche 26 berücksichtigt (290 bzw. 292 Patienten); 556 Patienten schlossen die Visite zu Woche 52 ab (274 Patienten für Insulin icodec, 282 Patienten für Insulin degludec 100 E/ml).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Screening → Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>655 Patienten wurden gescreent und 582 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Es gab 62 Screening-Failures, v. a. Verstöße gegen das Einschlusskriterium $HbA_{1c} < 10\%$ bei Screening: 21 Patienten). 11 Patienten zogen vor der Randomisierung ihre Einverständniserklärung zurück.</p> <p>Randomisierung → Behandlung (mind. 1 Dosis) 582 Patienten wurden randomisiert. Alle randomisierten Patienten erhielten die zugewiesene Studienmedikation.</p> <p>Behandlung (mind. 1 Dosis) → Ende der Studie 582 Patienten erhielten die Studienmedikation. 540 Patienten beendeten die Visite zu Woche 52 mit der Studienmedikation, davon 262 Patienten im Studienarm mit Insulin icodec und 278 Patienten im Studienarm mit Insulin degludec 100 E/ml.</p> <p>Therapieabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin icodec: 28 Patienten • Insulin degludec 100 E/ml: 14 Patienten <p>Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin icodec: 16 Patienten • Insulin degludec 100 E/ml: 11 Patienten
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Start der Studie: 30.04.2021 Ende der Studie: 02.12.2022</p> <p>Die Studie enthält keine formale Interimsanalyse. Allerdings wurde eine Auswertung nach Abschluss der Hauptphase vorgenommen und eine weitere nach Studienende.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete nach Ablauf der geplanten Studiendauer.
<p>a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen mit Langform sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen</p>		

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

Flow-Chart für die Studie ONWARDS 6

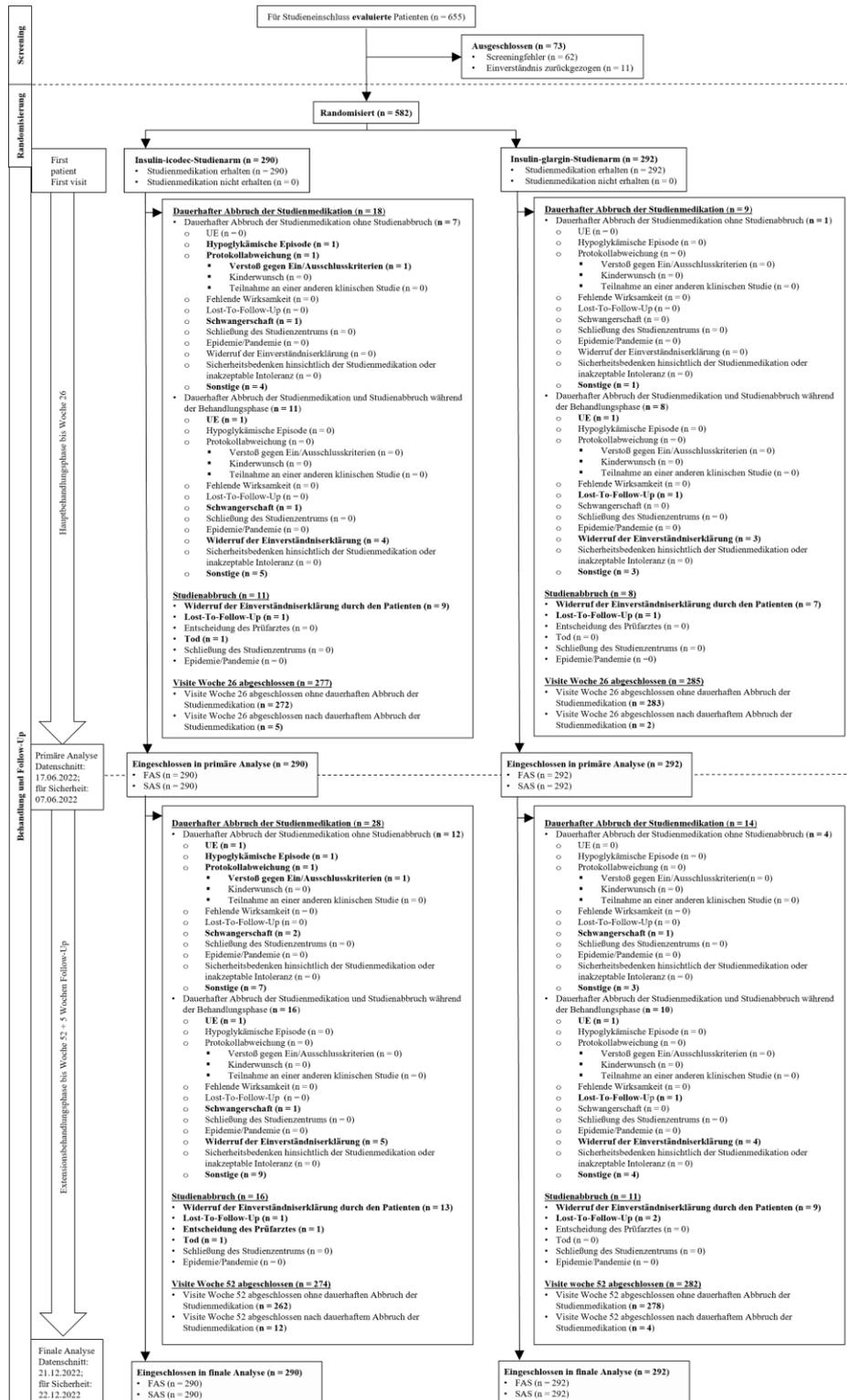


Abbildung 4-7: Flow-Chart für ONWARDS 6

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 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ONWARDS 6 (NN1436-4625)

Studie: ONWARDS 6 (NN1436-4625)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht ONWARDS 6 (17.03.2023)	CSR OW6 [5]

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:

Laut Beschreibung im CSR handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 war eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

ONWARDS 6 war eine offene Studie.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 war eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde zentral erstellt. Mit Hilfe des IWRS erfolgte die Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen,

wodurch eine adäquate Verdeckung der Randomisierung gewährleistet war. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Trotz des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial der Studie daher insgesamt als niedrig einzustufen

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anzahl der Todesfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Erfassung der Anzahl der Todesfälle – darunter fielen auch kardiovaskuläre Todesfälle und Todesfälle unbekannter Ursache – verursachte das offene Studiendesign von ONWARDS 6 keine Verzerrungen. Darüber hinaus wurde jeder Todesfall einem unabhängigen EAC zur Bewertung vorgelegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist trotz des offenen Studiendesigns von ONWARDS 6 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns

nicht verblindet. Jedoch ist der HbA_{1c}-Wert ein objektiv messbarer Parameter. Die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes erfolgte im Zentrallabor und ist daher unabhängig von der individuellen Kenntnis der Intervention. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist trotz des offenen Studiendesigns und der Auswertung einer Teilpopulation von ONWARDS 6 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Endpunkt: Änderung des Körpergewichts**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Jedoch ist das Körpergewicht ein objektiv messbarer Parameter, der für alle Patienten zu a

priori festgelegten Zeitpunkten erhoben wurde. Daher ist die Bestimmung der Änderung des Körpergewichts unabhängig von der individuellen Kenntnis der Intervention. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist trotz des offenen Studiendesigns und der Auswertung einer Teilpopulation von ONWARDS 6 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Endpunkt: Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Jedoch ist der Nüchternplasmaglucose-Wert ein objektiv messbarer Parameter. Die

Bestimmung des Nüchternplasmaglukose-Wertes erfolgte im Zentrallabor und ist daher unabhängig von der individuellen Kenntnis der Intervention. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist trotz des offenen Studiendesigns und der Auswertung einer Teilpopulation von ONWARDS 6 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Jedoch ist der Insulinverbrauch objektiv messbar und auch als valide anzusehen, wenn er von Patienten selbst dokumentiert wurde. Daher ist die Bestimmung des Insulinverbrauchs unabhängig von

der individuellen Kenntnis der Intervention. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist trotz des offenen Studiendesigns und der Auswertung einer Teilpopulation von ONWARDS 6 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Endpunkt: Zeit im Zielbereich**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Jedoch ist die Zeit im Zielbereich ein objektiv messbarer Parameter, und auch als valide anzusehen, weil die Glucosewerte über ein CGM-Gerät bestimmt wurden. Daher ist die Zeit im Zielbereich unabhängig von der individuellen Kenntnis der Intervention. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und

es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist trotz des offenen Studiendesigns und der Auswertung einer Teilpopulation von ONWARDS 6 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Endpunkte: Jegliche UE (auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse), jegliche Hypersensitivitätsreaktionen, jegliche Reaktionen an der Injektionsstelle und nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. UE wurden fortlaufend dokumentiert und bei jeder Visite wurden die Informationen zu den UE vom Prüfarzt kontrolliert. Der Prüfarzt dokumentierte und kategorisierte die berichteten Ereignisse und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Bezüglich jeglicher UE, jeglicher Hypersensitivitätsreaktionen, jeglicher Reaktionen an der Injektionsstelle sowie für nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) gibt es sonstige Aspekte zu beachten, da die Beurteilung möglicherweise subjektiv ist bzw. keine Bewertung durch ein EAC erfolgte. Deswegen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Meldung dieser UE-Arten durch den Patienten oder deren Dokumentation und Bewertung (einschließlich der Entscheidung darüber, die Studienmedikation abzusetzen) durch den Prüfarzt durch die Kenntnis der erhaltenen Studienmedikation beeinflusst wurde. Es besteht daher ein hohes Verzerrungspotenzial.

Endpunkte: Schwere UE und SUE (auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse), Therapie- und Studienabbrüche aufgrund von UE, kardiovaskuläre UE, schwere und schwerwiegende UESI

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

ONWARDS 6 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Studienteilnehmer und Endpunkterheber waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. UE wurden fortlaufend dokumentiert und bei jeder Visite wurden die Informationen zu den UE vom Prüfarzt kontrolliert. Der Prüfarzt dokumentierte und kategorisierte die berichteten Ereignisse und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Für schwere und schwerwiegende UE (auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse) sowie für Therapie- und Studienabbrüche aufgrund von UE, schwere und schwerwiegende UESI besteht trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotential, da diese aufgrund der Schwere objektiv erhoben wurden. Die kardiovaskulären UE wurden objektiv durch ein EAC bewertet und weisen daher ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Bei allen aufgeführten Endpunktkategorien liegen keine sonstigen Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, die zu Verzerrungen hätten führen können.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).
- unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

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

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Der separate Anhang enthält alle für die Nutzenbewertung relevanten Analysen.