

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>)*

Novo Nordisk Pharma GmbH

## **Modul 4 E**

*Zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen  
und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand 26.02.2015

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>11</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....   | 13        |
| 4.2 Methodik.....  | 22        |
| 4.2.1 Fragestellung.....   | 22        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....   | 26        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....   | 30        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....   | 31        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....  | 31        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....   | 32        |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....  | 33        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....  | 34        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....   | 37        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....                                  | 37        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....  | 38        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....   | 56        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....   | 57        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....   | 59        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....  | 61        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                                      | 63        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 63        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                          | 63        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....   | 63        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....   | 64        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....   | 67        |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                   | 67        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 68        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....   | 68        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....   | 76        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....  | 78        |
| 4.3.1.3.1 Ergebnisse der Endpunkte aus RCT.....  | 81        |
| 4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....  | 81        |
| 4.3.1.3.1.2 Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes– RCT.....   | 84        |
| 4.3.1.3.1.3 Hyperglykämien mit Ketose – RCT.....   | 96        |
| 4.3.1.3.1.4 Gemeinsame Betrachtung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes und Hyperglykämien mit Ketose– RCT.....             | 104       |
| 4.3.1.3.1.5 Hypoglykämien – RCT.....   | 106       |

|             |   |     |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.3.1.6 | Gemeinsame Betrachtung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes und Hypoglykämien – RCT.....   | 127 |
| 4.3.1.3.1.7 | Unerwünschte Ereignisse – RCT.....  | 129 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT.....   | 133 |
| 4.3.1.3.2.1 | Gesamtmortalität - RCT.....   | 137 |
| 4.3.1.3.2.2 | Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes - RCT.....   | 138 |
| 4.3.1.3.2.3 | Hyperglykämien mit Ketose - RCT.....  | 138 |
| 4.3.1.3.2.4 | Hypoglykämien - RCT.....  | 139 |
| 4.3.1.3.2.5 | Unerwünschte Ereignisse - RCT.....  | 165 |
| 4.3.1.3.3   | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....   | 171 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen.....   | 176 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....   | 176 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....  | 177 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....   | 177 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....  | 177 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....  | 178 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....  | 180 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien.....  | 180 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....   | 180 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....  | 181 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....   | 181 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....   | 181 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....   | 182 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen.....   | 183 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....  | 183 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....  | 183 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....   | 183 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....  | 183 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....  | 184 |
| 4.3.2.4     | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....   | 184 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....  | 184 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....   | 184 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....   | 185 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....  | 198 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....   | 198 |
| 4.5.1       | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....   | 198 |
| 4.5.2       | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....   | 198 |
| 4.5.3       | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen..... | 199 |
| 4.5.4       | Verwendung von Surrogatendpunkten.....  | 199 |
| 4.6         | Liste der eingeschlossenen Studien.....   | 200 |

|  |            |
|--|------------|
| 4.7 Referenzliste.....   | 201        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>  | <b>213</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>  | <b>218</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> | <b>220</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern).....</b>  | <b>221</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>  | <b>227</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>   | <b>240</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7].....   | 17           |
| Tabelle 4-2: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin degludec .....  | 27           |
| Tabelle 4-3: Angaben aus den Fachinformationen zum Zulassungsstatus für Insulin detemir und Insulin aspart .....  | 27           |
| Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien .....  | 30           |
| Tabelle 4-5: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage.....   | 36           |
| Tabelle 4-6: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens – Kriterien gemäß AM-NutzenV [41,42].....  | 37           |
| Tabelle 4-7: Übersicht der Hypoglykämie-Definitionen nach Novo Nordisk, IQWiG und ISPAD/ADA.....  | 48           |
| Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 64           |
| Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....        | 64           |
| Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                           | 67           |
| Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 68           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 69           |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 70           |
| Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen von Studie NN1250-3561 (Sozio-demografische Charakteristika)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 71           |
| Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen von Studie NN1250-3561 (klinische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....           | 72           |
| Tabelle 4-16: Insulinmedikation zum Zeitpunkt des Screenings in Studie NN1250-3561.....   | 74           |
| Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 77           |
| Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 79           |
| Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtmortalität .....  | 82           |
| Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 82           |
| Tabelle 4-21: Operationalisierung der Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes (%) .....  | 84           |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 85  |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7] .....   | 87  |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Änderung des NPG-Wertes (mmol/l und mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7] .....   | 89  |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand des <i>per protocol sets</i> für die Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7] .....      | 91  |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand des <i>completer sets</i> für die Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7] .....         | 92  |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand des <i>extension sets</i> für die Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7] .....         | 93  |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand eines vereinfachten Modells für die Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7] .....       | 94  |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand eines gemischten linearen Modells für die Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7] ..... | 95  |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung von Hyperglykämien mit Ketose .....  | 96  |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hyperglykämien mit Ketose in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 97  |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für Hyperglykämien mit Ketose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....   | 99  |
| Tabelle 4-33: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Hyperglykämien mit Plasmaglukosewert > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....                         | 100 |
| Tabelle 4-34: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Hyperglykämien mit Plasmaglukosewert > 14 mmol/l (250 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....                           | 101 |
| Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Hyperglykämien mit Ketonkörpermessung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....  | 101 |
| Tabelle 4-36: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für nächtliche Hyperglykämie Ketose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7] .....   | 102 |
| Tabelle 4-37: Operationalisierung von der gemeinsamen Betrachtung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes und Hyperglykämien .....   | 104 |
| Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes und Hyperglykämien mit Ketose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                   | 104 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-39: Operationalisierung von Hypoglykämien .....  | 106 |
| Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte und schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                            | 108 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....                                 | 110 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94].....  | 111 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....                              | 112 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....                      | 113 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....                   | 114 |
| Tabelle 4-46: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....              | 117 |
| Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwere nächtliche Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....                               | 117 |
| Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94].....    | 118 |
| Tabelle 4-49: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwere Hypoglykämien nach Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....                            | 119 |
| Tabelle 4-50: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition nach Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]..... | 120 |
| Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....             | 122 |
| Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94].....   | 123 |
| Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....          | 124 |
| Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94] .....  | 125 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition nach Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94].....                              | 126 |
| Tabelle 4-56: Operationalisierung von der gemeinsamen Betrachtung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes und Hypoglykämien .....  | 127 |
| Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA <sub>1c</sub> -Wertes und Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 128 |
| Tabelle 4-58: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....   | 129 |
| Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 130 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7] ..... | 132 |
| Tabelle 4-61: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie NN1250-3561 [94] .....  | 135 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes (%) stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....   | 138 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94] .....                                  | 139 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94] .....                                     | 140 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....                                | 142 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....                                   | 143 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....      | 144 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....                        | 145 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach Regionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....                             | 146 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16 stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....                     | 148 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16 stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]..... | 149 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16 stratifiziert nach Regionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....                        | 150 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94] .....                                       | 152 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition nach Woche 16 stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94] .....                      | 153 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition nach Woche 16 stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....                          | 154 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition nach Woche 16 stratifiziert nach Regionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....                            | 155 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94] .....                         | 157 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....                             | 158 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition stratifiziert nach Regionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....                               | 159 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....        | 160 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien nach Woche 16 stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94] .....  | 162 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien nach Woche 16 stratifiziert nach Regionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94].....  | 163 |
| Tabelle 4-83: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien nach Woche 16 stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94] .....                                | 164 |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94] .....  | 165 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94] ...   | 166 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-86: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94] ..... | 167 |
| Tabelle 4-87: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94] ...      | 168 |
| Tabelle 4-88: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7].....   | 172 |
| Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....  | 177 |
| Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....   | 178 |
| Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 178 |
| Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....   | 179 |
| Tabelle 4-93: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....  | 179 |
| Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....   | 181 |
| Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 181 |
| Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 182 |
| Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....   | 184 |
| Tabelle 4-98: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit .....   | 197 |
| Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....   | 198 |
| Tabelle 4-100: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE   | 214 |
| Tabelle 4-101: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials .....   | 215 |
| Tabelle 4-102: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline ...  | 216 |
| Tabelle 4-103: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Clinicaltrials.gov .....   | 218 |
| Tabelle 4-104: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR ..  | 218 |
| Tabelle 4-105: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund .....  | 219 |
| Tabelle 4-106: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....   | 219 |
| Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3561 .....   | 228 |
| Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3561 .....  | 241 |

**Abbildungsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 66           |
| Abbildung 4-2: Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes über 52 Wochen in Studie NN1250-3561 .....  | 88           |
| Abbildung 4-3: Änderung des NPG-Wertes (mmol/l und mg/dl) über 52 Wochen in Studie NN1250-3561 .....  | 90           |
| Abbildung 4-4: Auftreten von bestätigten Hypoglykämien (Novo Nordisk Definition) über 52 Wochen in Studie NN1250-3561 .....                                       | 115          |
| Abbildung 4-5: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3561 .....   | 239          |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>  | <b>Bedeutung</b>  |
|-------------------|---|
| ADA               | <i>American Diabetes Association</i>                              |
| ANOVA             | Varianzanalyse  |
| CONSORT           | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>                 |
| EMBASE            | <i>Excerpta Medica Database</i>                                   |
| EMA               | <i>European Medicines Agency</i>                                  |
| EU CTR            | <i>EU Clinical Trials Register</i>                                |
| FDA               | <i>Food and Drug Administration</i>                               |
| G-BA              | Gemeinsamer Bundesausschuss                                       |
| GLIA              | <i>Global information &amp; analysis</i>                          |
| HbA <sub>1c</sub> | Subfraktion “c” des glykierten Hämoglobins                        |
| HPLC              | <i>High performance liquid chromatography</i>                     |
| ICTRP             | <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>            |
| IQWiG             | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| ISPAD             | <i>International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes</i> |
| ITT               | <i>Intention-to-treat</i>   |
| KI                | Konfidenzintervall  |
| LOCF              | <i>Last observation carried forward</i>                           |
| MAR               | <i>Missing at random</i>  |
| MEDLINE           | <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>    |
| MWD               | Mittelwertdifferenz   |
| NPG               | Nüchternplasmaglucoese  |
| NPH               | Neutrales Protamin Hagedorn                                       |
| RCT               | <i>Randomized controlled trial</i>                                |
| SD                | Standardabweichung  |
| SE                | Standardfehler  |
| WHO               | <i>World Health Organization</i>                                  |
| 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

Besteht ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) modernes Insulinanalogon bei der Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr mit Diabetes mellitus?

Eine Behandlung mit Insulin degludec kommt gemäß Fachinformation für Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 1 Jahr mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes in Frage. Bei Kindern und Jugendlichen tritt jedoch fast überwiegend Typ 1 Diabetes auf [1,2].

Die Prävalenz des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 19 Jahren wird auf etwa 30.500 geschätzt [2]. Dagegen sind derzeit nur etwa 800 Jugendliche in Deutschland mit Typ 2 Diabetes diagnostiziert und weitere 800 werden als Dunkelziffer hinzu geschätzt (vergleiche Modul 3E). Von diesen 800-1.600 Jugendlichen sind etwa 25 % insulinpflichtig [3]. Basierend auf diesen Annahmen haben von allen insulinpflichtigen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus etwa 99 % einen Typ 1 Diabetes. Der Anteil an insulinpflichtigen Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes berechnet sich entsprechend mit etwa 1 %.

Im vorliegenden Dossier wird daher näher auf Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes eingegangen.

##### Datenquellen

Es wurde eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt, um relevante randomisiert kontrollierte Studien (*randomized controlled trials*; RCT) für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet E (Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 1 Jahr mit Diabetes mellitus) zu identifizieren. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien anhand von vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Dabei wurden alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien) und alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder bei denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war sowie weitere potenziell relevante Studien, die in den bibliografischen Datenbanken und Registern für klinische Studien identifiziert wurden, berücksichtigt.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurden die bibliographischen Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Medica Database* (EMBASE)<sup>®</sup> sowie das *Cochrane Central Register of Controlled Trials* systematisch durchsucht. Die systematische Literaturrecherche erfolgte dabei mittels vorab definierter Schlagwörter, Suchstrategien und Selektionskriterien. Zusätzlich wurden die relevanten Studienregister *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU CTR), Klinische

Prüfungen PharmNet.Bund und *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) Search Portal durchsucht.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

In die Nutzenbewertung wurden nur RCT eingeschlossen, da sie - sofern methodisch adäquat durchgeführt - mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die methodische Qualität der eingeschlossenen RCT wurde anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (s. Anhang 4-F).

Es wurden Kinder und Jugendliche mit manifestem Diabetes mellitus laut Studienangabe betrachtet, für die eine tägliche Basal-Therapie mit Insulin (Humaninsulin / moderne Insuline) in Frage kommt.

Novo Nordisk sieht moderne Insuline - in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin - als ZVT an. Eine ausführliche Begründung ist in Abschnitt 4.2.1 gegeben. Ein separates Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Anwendungsgebiet E wurde nicht angefordert.

Die Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet E wird zusammenfassend als lang wirkendes modernes Insulin in Kombination mit kurz wirkendem Insulin bezeichnet. Der Vollständigkeit halber wurden bei der Suche nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels auch Humaninsuline akzeptiert. Es wurde jedoch keine relevante Studie mit Humaninsulin identifiziert.

Basierend auf der Leitlinie der *European Medicines Agency* (EMA) für die klinische Prüfung von Antidiabetika wurde eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten gewählt [4].

Es wurden keine Sprachrestriktionen vorgenommen.

Die Interventionen wurden im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus bzw. der EU-Zulassung bewertet.

Es werden nur Studien eingeschlossen, die sich auf patientenrelevante Endpunkte stützen, die einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden können:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse.

Darüber hinaus sind Angaben zur Änderung des Subfraktion “c” des glykierten Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>)-Wertes als Maß für primäre Wirksamkeit von Insulin degludec - die langfristige Blutzuckersenkung - relevant. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse

hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypo- und Hyperglykämien.

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

Die im vorliegenden Nutzendossier eingeschlossene RCT NN1250-3561 wurde anhand der im Anhang 4-D vorgegebenen Tabelle nach *consolidated standards of reporting trials* (CONSORT) getrennt extrahiert und deren Methodik beschrieben.

Die im Rahmen der Informationsbeschaffung erhobenen Daten wurden einer Informationssynthese und –analyse unterzogen. Hierfür wurden das Design, die Methodik und die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie systematisch beschrieben.

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

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

Für die Gegenüberstellung der Behandlungsarme auf Endpunktebene wurde, sofern vorhanden, auf Effektschätzer aus den Studienberichten zurückgegriffen. Dabei wurden für kontinuierliche Variablen (Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes sowie Nüchternplasmaglukose [NPG]-Wertes) adjustierte Änderungen gegenüber den Ausgangswerten sowie Mittelwertdifferenzen (MWD) zwischen den Behandlungsgruppen aus Varianzanalyse (ANOVA) -Modellen geschätzt. Für die Endpunkte Hyperglykämien mit Ketose und Hypoglykämien wurde der Behandlungseffekt durch die Rate Ratio aus negativ-binomialen (bzw. logistischem) Regressionsmodell angegeben.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

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

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Insulin degludec gegenüber der ZVT modernes Insulin bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes liegt eine randomisierte, kontrollierte, Phase-III-Studien im offenen Studiendesign mit 350 Patienten vor, die Insulin degludec gegenüber Insulin detemir vergleicht.

Die Studie NN1250-3561 besitzt in den ersten 26 Wochen Behandlungszeit eine hohe Aussagekraft, da das studienbezogene Verzerrungspotenzial niedrig ist. Die Aussagekraft der Ergebnisse der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte nach 26 Wochen ist aufgrund der

endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenziale als niedrig einzustufen. Bei Anwendung der Kriterien des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/G-BA für ein hohes Verzerrungspotential, weisen die Ergebnisse der 26-wöchigen Verlängerungsphase zur Beurteilung der Langzeitsicherheit formal ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da die Teilnahme freiwillig war. Dennoch sind die Daten der Verlängerungsphase aus medizinischer/klinischer Sicht als hoch-valide in der Erhebung der Langzeit-Sicherheits- und Effektivitätsdaten anzusehen und werden im Dossier dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse mit der Evidenzklasse Ib der RCT NN1250-3561 nach 26 Wochen Behandlungszeit sowie der 26-wöchigen Verlängerungsphase für die Nutzenbewertung aufgeführt.

Die eingeschlossene Studie vergleicht Insulin degludec + Insulin aspart mit dem modernen Insulinanalogon Insulin detemir + Insulin aspart.

Das Design der Studie wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA/*Food and drug administration* (FDA) zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Typ 1 Diabetes festgelegt [4,5]. Für die Studie war eine offene Behandlung vorgesehen, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterscheidbar waren. Ein verblindetes Design wäre nur durch die folgenden beiden Ansätze anwendbar gewesen: ein *double-dummy*-Prinzip oder der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens). Beide Möglichkeiten hätten zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

Die Studie war als *Treat-to-Target*-Design geplant worden, um Insulinprodukte vergleichen zu können. Dabei wird die Plasmaglukose auf ein präspezifiziertes Ziel titriert, um bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle die Sicherheitsprofile vergleichen zu können. Die FDA-Guideline zur Entwicklung von Insulinprodukten definiert: „*Test- und Vergleichsgruppe sollen zu gleichen Zielen titriert werden. Gleiche glykämische Kontrolle (Test auf Nichtunterlegenheit zur Referenz) soll erreicht werden, damit Vergleiche zwischen den Gruppen bezüglich Frequenz und Schwere der Hypoglykämien in abschliessenden Risk-Benefit Evaluierungen möglich werden.*“ [5]

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zu Studienende gegenüber dem Ausgangswert. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte waren Gesamtmortalität, Hyperglykämien mit Ketose, Hypoglykämien sowie unerwünschte Ereignisse. Die Betrachtung von Langzeitendpunkten war nicht geplant.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7]

| Endpunkt  | Behandlungseffekt<br>IDeg vs. IDet [95 %-KI] |  | Signifikanz                             |
|---|--|--|---|
|   | Effektmaß                                    | Woche 26<br>Woche 52                                 |   |
| Gesamtmortalität  | Anteil                                       | 0 % vs. 0 %<br>0 % vs. 0 %                           | nicht ausgewertet                       |
| Änderung im HbA <sub>1c</sub> -Wert (%)   | Adjustierte<br>Mittelwert-<br>differenz      | 0,15 [-0,03; 0,32]<br>-0,01 [-0,20; 0,19]            | nicht signifikant                       |
| Änderung im NPG-Wert (mmol/l)   | Adjustierte<br>Mittelwert-<br>differenz      | -0,42 [-1,65; 0,81]<br><b>-1,62 [-2,84; -0,41]</b>   | nicht signifikant<br><b>signifikant</b> |
| Hyperglykämien mit Ketose   | Rate Ratio                                   | <b>0,36 [0,17; 0,76]</b><br><b>0,41 [0,22; 0,78]</b> | <b>signifikant</b>                      |
| Bestätigte Hypoglykämien <sup>1</sup>   | Rate Ratio                                   | 1,13 [0,90; 1,41]<br>1,11 [0,89; 1,38]               | nicht signifikant                       |
| Bestätigte Hypoglykämien <sup>1</sup> nach Woche 16   | Rate Ratio                                   | 1,03 [0,79; 1,33]<br>1,05 [0,83; 1,32]               | nicht signifikant                       |
| Bestätigte nächtliche Hypoglykämien <sup>1,2</sup>  | Rate Ratio                                   | 0,96 [0,70; 1,34]<br>0,99 [0,72; 1,34]               | nicht signifikant                       |
| Schwere Hypoglykämien   | Rate Ratio                                   | 1,22 [0,57; 2,62]<br>1,30 [0,64; 2,64]               | nicht signifikant                       |
| Nicht-schwere Hypoglykämien   | Rate Ratio                                   | 1,13 [0,90; 1,41]<br>1,11 [0,89; 1,38]               | nicht signifikant                       |
| Unerwünschte Ereignisse   | Odds Ratio                                   | 1,16 [0,67; 2,01]<br>1,42 [0,67; 3,00]               | nicht signifikant                       |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  | Odds Ratio                                   | 1,10 [0,47; 2,57]<br>1,15 [0,56; 2,33]               | nicht signifikant                       |
| Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse  | Anteil                                       | 0 % vs. 1,1 %<br>0 % vs. 1,7 %                       | nicht ausgewertet                       |
| IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; NPG: Nüchternplasmaglukose<br>1: Dokumentierte Hypoglykämie mit Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l (56 mg/dl) mit oder ohne Symptome<br>2: von 23:00 Uhr bis 07:00 Uhr |  |  |   |

### Gesamtmortalität

In der Studie NN1250-3561 traten keine Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ist demnach **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

## Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes

In der Studie NN1250-3561 konnte die Nicht-Unterlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin detemir hinsichtlich der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes belegt werden.

In beiden Behandlungsarmen (Insulin degludec und Insulin detemir) verringerte sich der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert im Vergleich zu *baseline* sowohl nach 26 Wochen (adjustierte MWD: -0,15 % [Standardfehler [SE] 0,09] und -0,30 % [SE 0,08]), als auch nach 52 Wochen (adjustierte MWD: -0,20 % [SE 0,09] und -0,19 % [SE 0,09]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (adjustierte MWD: Insulin degludec - Insulin detemir) war nach 26 Wochen (adjustierte MWD: 0,15 % [95 %-Konfidenzintervall [KI]: -0,03; 0,32]) und nach 52 Wochen (adjustierte MWD: -0,01 % [95 %-KI: -0,20; 0,19]) vergleichbar und nicht statistisch signifikant.

Zusätzlich konnte in der Studie NN1250-3561 die Überlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin detemir hinsichtlich der Änderung des NPG-Wertes belegt werden.

Patienten im Insulin degludec Arm konnten ihren mittleren NPG-Wert langfristig senken. Insgesamt betrug die MWD von *baseline* bis Woche 52 -1,29 (SD 6,53) mmol/l (-23,2 mg/dl). Bei Patienten im Insulin detemir Arm hingegen wurde der mittlere NPG-Wert langfristig erhöht. Die MWD von *baseline* bis Woche 52 betrug 1,10 (SD 8,24) mmol/l (19,8 mg/dl).

Der Unterschied der MWD nach 52 Wochen von Insulin degludec zu Insulin detemir war statistisch signifikant (adjustierte MWD: Woche 52: -1,62 mmol/l [-2,84; -0,41]).

Insgesamt war die Änderung im HbA<sub>1c</sub>-Wert unter Insulin degludec nach 26 und 52 Wochen vergleichbar mit Insulin detemir. Die Reduktion im NPG-Wert war dabei signifikant stärker unter Insulin degludec als unter Insulin detemir. Da diese Endpunkte alleine nach den Kriterien des G-BA und IQWiG nicht patientenrelevant sind, kann hieraus isoliert kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

## Hyperglykämien mit Ketose

Insulin degludec zeigt eine Überlegenheit gegenüber Insulin detemir hinsichtlich Hyperglykämien mit Ketose.

Unter Insulin degludec wurden während der ersten 26 Wochen bei etwa halb so vielen Kindern und Jugendlichen Hyperglykämien mit Ketose verzeichnet wie unter Insulin detemir (Anteil: 8,6 % vs. 19,5 %; Rate pro 100 Patientenjahre: 51 vs. 102). Dabei war die Rate an Hyperglykämien mit Ketose mit Insulin degludec statistisch signifikant geringer (-64%) als mit Insulin detemir (Rate Ratio: 0,36 [95 %-KI: 0,17; 0,76]). Dieses Ergebnis wurde auch nach 52 Wochen bestätigt. Die Rate an Hyperglykämien mit Ketose mit Insulin degludec nach 52 Wochen war statistisch signifikant geringer (-59%) als mit Insulin detemir (Rate Ratio: 0,41 [95 %-KI: 0,22; 0,78]).

## Gemeinsame Betrachtung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und Hyperglykämien mit Ketose

Die Blutzuckersenkung gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert war unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin detemir bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar. Dabei zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulin degludec in Bezug auf die Änderung im NPG-Wert. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Raten der Hypoglykämien. Die Rate der Hyperglykämien mit Ketose war jedoch bei Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir sowohl nach 26 Wochen (-64%) (Rate Ratio: 0,36 [95 %-KI: 0,17; 0,76]), als auch nach 52 Wochen (-59%) (Rate Ratio: 0,41 [95 %-KI: 0,22; 0,78]) signifikant geringer. Es ergibt sich somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Insulin degludec durch eine Verbesserung des Gesundheitszustands (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

## Hypoglykämien

Insulin degludec und Insulin detemir zeigen bei Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr in Bezug auf Hypoglykämien keine Unterschiede.

Die Rate der bestätigten Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition war sowohl zu Woche 26, als auch zu Woche 52 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war dementsprechend zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,13 [95%-KI: 0,90; 1,41]) und zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,11 [95%-KI: 0,89; 1,38]) nicht signifikant.

In Bezug auf schwere Hypoglykämien gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin detemir weder zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,22 [95%-KI 0,57; 2,62]), noch zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,30 [95%-KI 0,64; 2,64]).

Die Raten der nicht-schweren Hypoglykämien waren ebenfalls zu beiden Zeitpunkten (Woche 26 und Woche 52) vergleichbar (Rate Ratio: 1,13 [95%-KI 0,90; 1,41] und 1,11 [95%-KI 0,89; 1,38]).

Nächtliche bestätigte Hypoglykämien traten in beiden Behandlungsgruppen, sowohl zu Woche 26 (Rate Ratio: 0,96 [95%-KI: 0,70; 1,34]), als auch zu Woche 52 (Rate Ratio: 0,99 [95%-KI: 0,72; 1,34]) etwa gleich häufig auf.

Die Raten der bestätigten Hypoglykämien waren auch in der Erhaltungsphase, zwischen Woche 16 und 26 (Rate Ratio: 1,03 [95%-KI: 0,79; 1,33]), sowie zwischen Woche 16 und 52 (Rate Ratio: 1,05 [95%-KI: 0,83; 1,32]) nicht signifikant unterschiedlich.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalysen. So waren schwere und nicht-schwere Hypoglykämien in der Gesamtzeit, der Erhaltungsphase und nachts auch nach IQWiG oder nach *International society for paediatric and adolescent diabetes* (ISPAD)/ *American Diabetes Association* (ADA) Definition zwischen den Behandlungsgruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich.

Insulin degludec und Insulin detemir zeigen bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Hypoglykämien keine Unterschiede.

## Gemeinsame Betrachtung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und Hypoglykämien

In der gemeinsamen Betrachtung der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und der Hypoglykämien ergab sich eine vergleichbare Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin detemir. Hieraus ergibt sich **kein Zusatznutzen** für Insulin degludec (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

## Unerwünschte Ereignisse

Insulin degludec und Insulin detemir zeigen keine Sicherheitsunterschiede in Bezug auf unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten nur unter Insulin detemir auf.

In Bezug auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse waren beide Behandlungsarme Insulin degludec und Insulin detemir zu beiden Zeitpunkten vergleichbar (Rate pro 100 Patientenjahre: Woche 26: 944 und 899; Woche 52: 906 und 859). Die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren insgesamt sehr gering und zeigten ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen keine erkennbaren Unterschiede (Rate pro 100 Patientenjahre: Woche 26: 17 und 18; Woche 52: 15 und 16). Insgesamt brachen nur drei Patienten, alle aus dem Insulin detemir Arm, die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergibt sich **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

## Fazit

Insgesamt ergibt sich aus der Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin detemir jeweils in Kombination mit Insulin Aspart ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Jugendlichen und Kinder ab einem Jahr aus der Zielpopulation profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec durch eine bedeutsame Reduktion von Hyperglykämien mit Ketose bei verbesserter NPG-Senkung, vergleichbarer HbA<sub>1c</sub>-Senkung sowie einer vergleichbaren Rate an Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen gegenüber Insulin detemir. Zusätzlich hatten Patienten mit Insulin degludec in Studie NN1250-3561 eine über die gesamte Dauer der Studie stabilere und am Ende der Studie um 30% niedrigere Basalinsulindosis.

Die einmal tägliche Gabe von Insulin degludec führt nachweislich zu einer besseren Compliance der Patienten und stellt einen wichtigen Fortschritt in der Anwenderfreundlichkeit der Basal-Bolus Therapie dar. Darüber hinaus bietet Insulin degludec eine deutlich geringere Variabilität der Insulinspiegel und eine Wirkdauer von 42 Stunden. Diese neuen Charakteristika bieten damit das Potential einer besseren „Ausdosierung“ der Insulingabe, ein Führen der Blutzuckerkonzentration im unteren Normbereich ohne erhöhte

Hypoglykämiegefahr und eine bis dato nicht vorstellbare Flexibilität in der zeitlichen Verteilung der Basalinsulingabe. Durch die längere Wirkdauer und größere Flexibilität wird besonders bei Kindern und Jugendlichen in den Fällen, wo eine Insulingabe vergessen oder verspätet gegeben wird, das Risiko für diabetische Ketoazidosen reduziert.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Der Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselkrankheit, die mit dem Leitbefund einer chronischen Hyperglykämie einhergeht. Die Folgeerkrankungen sowie mikrovaskuläre Komplikationen des Diabetes mellitus sind größtenteils auf Hyperglykämien zurückzuführen und gehen bei den Patienten mit einer verringerten Lebensqualität und Lebenserwartung einher [8-11]. Es wird zwischen vier ätiopathologischen Untergruppen unterschieden:

- 1) Typ 1 Diabetes
- 2) Typ 2 Diabetes
- 3) Andere spezifische Formen
- 4) Schwangerschaftsdiabetes

Bei Kindern und Jugendlichen tritt fast überwiegend Typ 1 Diabetes auf [1,2]. Die Prävalenz des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 19 Jahren wird auf etwa 30.500 geschätzt [2]. Dagegen sind derzeit nur etwa 800 Kinder und Jugendliche in Deutschland mit Typ 2 Diabetes diagnostiziert und weitere 800 werden als Dunkelziffer hinzu geschätzt (vergleiche Modul 3E). Von diesen 800-1.600 Kindern und Jugendlichen sind etwa 25 % insulinpflichtig [3]. Basierend auf diesen Annahmen haben von allen insulinpflichtigen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus etwa 99 % einen Typ 1 Diabetes. Der Anteil

an insulinpflichtigen Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes berechnet sich entsprechend mit etwa 1 %.

Im vorliegenden Dossier wird daher näher auf Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes eingegangen.

### **Fragestellung**

Die Fragestellung im vorliegenden Dossier lautet: Besteht ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der ZVT (modernes Insulinanalogon) bei der Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr mit Diabetes mellitus?

### **Intervention**

Die zu untersuchende Intervention ist Insulin degludec (Tresiba®). Insulin degludec ist ein neues Basalinsulin mit langer Wirkdauer. Es wird 1x täglich tageszeitunabhängig subkutan angewendet, jedoch vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.

### **Patientenpopulation**

Insulin degludec wurde 2012 von der EMA zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen [12]. Im Rahmen der Indikationserweiterung kann Insulin degludec seit 30.01.2015 ebenfalls angewendet werden zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr [13-15]. Die im vorliegenden Dossier relevante Patientenpopulation beinhaltet dementsprechend Jugendliche und Kinder ab einem Jahr mit Diabetes mellitus.

Von allen Kindern und Jugendlichen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus haben etwa 99 % einen Typ 1-Diabetes. Im vorliegenden Dossier wird daher näher auf Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes eingegangen.

### **Vergleichstherapie**

Bei der Behandlung von Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes hat der G-BA Humaninsulin als ZVT für Insulin degludec in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin festgelegt [16]. Im Gegensatz zu dieser Auffassung sieht Novo Nordisk in dieser Indikation moderne Insulinanaloge als ZVT an und hat dies im Insulin degludec Nutzenbewertungsdossier detailliert begründet und ausgeführt.“ [16].

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit modernen Insulinen auf Humaninsulin in der Behandlung des Typ 1 Diabetes bei Erwachsenen wurde im Rahmen der Nutzenbewertung des IQWiG aus dem Jahr 2010 [17] festgestellt und in zahlreichen vergleichenden Untersuchungen gezeigt. In einer systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration zum Vergleich des modernen Insulinanalogons Insulin glargin mit Humaninsulin wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit gefunden [18]. Weitere systematische Übersichtsarbeiten unterstützen die Hypothese der Vergleichbarkeit von modernen Insulinen und Humaninsulin [19,20]. Darüber hinaus

empfehlen internationale Leitlinien moderne Insuline zur Behandlung von Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes [21] wegen des Vorteils hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien [22]. In der S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zur Behandlung des Typ 1 Diabetes [23] wird die Anwendung der lang wirkenden modernen Insuline Insulin glargin und Insulin detemir empfohlen, wenn „*Hypoglykämien ein relevantes Problem darstellen*“ (Empfehlung 4-9a, Seite 32).

Beim Typ 1 Diabetes stellt das Auftreten von Hypoglykämien definitionsgemäß immer ein „*relevantes Problem*“ dar; deren Vermeidung ist ein der Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gleichwertiges Ziel der Behandlung [23-28], und aufgrund der immer und lebenslang bestehenden Insulinpflichtigkeit des Typ 1 Diabetes ist die Therapiesteuerung in hohem Maße davon bestimmt.

Weiter ist anzumerken, dass von Seiten der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA im Zulassungsverfahren zu Insulin degludec keine Studie mit Humaninsulin (Neutrales Protamin Hagedorn [NPH] Insulin) als Vergleichstherapie verlangt wurden [29].

Das Bundesministerium für Gesundheit beanstandete 2013 zwar das Vorhaben des G-BA, Humaninsulin und moderne Insuline in einer Festbetragsgruppe zusammen zu fassen, Grundhaltung des G-BA ist aber, dass der therapeutische Nutzen von modernen Insulinen und Humaninsulin vergleichbar ist [30]: „Danach erweisen sich die in die vorliegenden Festbetragsgruppen einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.“ Eine Gleichwertigkeit der lang wirkenden modernen Insuline gegenüber den lang wirkenden Humaninsulinen für die Behandlung des Typ 1 Diabetes bei Erwachsenen im Rahmen der Nutzenbewertungen des IQWiG aus dem Jahre 2010 festgestellt ([31], S. 281 ff.). Der vorliegende Abschlussbericht des IQWiG führte im Gegensatz zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mit lang wirkenden modernen Insulinen bis heute nicht zu einem gültigen Beschluss.

Eine Gleichwertigkeit von kurz wirkenden modernen Insulinanaloga mit kurz wirkenden Humaninsulin haben die Nutzenbewertungen aus dem Jahre 2006 ergeben. Die tragenden Gründe zu diesem Verfahren führen aus „(...) ... *die miteinander verglichenen Arzneimittelgruppen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind...*“ [32].

Die o.g. Einschränkung der Empfehlung von lang wirkenden modernen Insulinen aus dem Jahr 2011 ist zwar im Grundsatz zutreffend; es gibt aber deutliche pharmakokinetische und klinische Hinweise auf Vorteile der modernen Insuline, insbesondere in Bezug auf die Hypoglykämievermeidung. Zum einen weist das für die Basalbehandlung in Frage kommende NPH-Insulin ein nicht-konstantes Wirkprofil mit einem Effektmaximum 4-6 Stunden nach der subkutanen Gabe und einer korrespondierenden Risikoerhöhung für Hypoglykämien zwischen den Mahlzeiten und in der Nacht auf [33,34], und zum anderen gibt es durchaus Evidenz für eine niedrigere Hypoglykämieinzidenz bei Verwendung lang wirkender moderner Insulinanaloga an Stelle von NPH-Insulin [33,35,36] (s. dazu auch Modul 3E Abschnitt 3.2.2).

Neben der Tatsache, dass moderne Insuline weltweit in der Versorgung etablierte Wirkstoffe sind, ist insbesondere aus dem vom G-BA festgestellten therapeutisch vergleichbaren Nutzen die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und modernen Insulinen und somit die Übertragbarkeit der Ergebnisse gegeben.

Abschliessend ist die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch für Tresiba® und die tragenden Gründe zur Entscheidung von Tresiba® anzuführen: Gemäß der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch für Tresiba® „*wird zum Nachweis eines Zusatznutzens auch Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist*“ [16]. Darüber hinaus formuliert der G-BA in den tragenden Gründen zur Entscheidung von Tresiba®: „*Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden*“ [37].

Aus diesem Grund fließen in die vorliegende Nutzenbewertung RCT mit modernen Insulinen, die Novo Nordisk als ZVT betrachtet, ein.

Die Wahl der ZVT ist in Modul 3E Abschnitt 3.1. ausführlich begründet.

### **Endpunkte**

Es werden nur Studien eingeschlossen, die sich auf patientenrelevante Endpunkte stützen, die einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden können:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse.

Darüber hinaus sind Angaben zur Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes als Maß für primäre Wirksamkeit von Insulin degludec - die langfristige Blutzuckersenkung - relevant. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypo- und Hyperglykämien.

### **Studientypen**

Zur Beantwortung der Fragestellung liefern RCT - sofern methodisch adäquat durchgeführt – die beste Evidenz, da sie mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Seit 2009 werden Insulinstudien entsprechend den Anforderungen der FDA [5] als *Treat-to-Target*-Studien durchgeführt. Bei *Treat-to-Target*-Studien werden die zu vergleichenden Insuline auf gleiche Plasmaglukosezielwerte titriert, um Unterschiede in Nebenwirkungen zu zeigen.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

#### **Intervention und Vergleichstherapie**

Als Intervention wurden Studien mit Insulin degludec in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin akzeptiert.

Wie in Abschnitt 4.2.1 erläutert, werden moderne Insuline - in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin als ZVT angesehen und die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit modernen Insulinanaloga auf Humaninsulin kann angenommen werden. Der Vollständigkeit halber wurden in der Literaturrecherche auch Studien mit lang wirkendem Humaninsulin berücksichtigt.

#### **Population**

Entsprechend der Indikationserweiterung von Insulin degludec wurden Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus betrachtet.

Nachfolgend werden die relevanten Angaben aus den Fachinformationen für die in der Nutzenbewertung betrachteten Wirkstoffe dargestellt (Tabelle 4-2).

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

| <b>Behandlung in der Interventionsgruppe</b> | <b>Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung</b>   |
|--|--|
| Insulin degludec                             | <p>„Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.“</p> <p>„Tresiba<sup>®</sup> ist ein Basalinsulin zur 1x täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit“.</p> <p>„Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba<sup>®</sup> mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.“</p> |
| Quelle: [13-15]                              |  |

Da die eingeschlossene Studie Insulin degludec gegen Insulin detemir (Levemir<sup>®</sup>) jeweils in Kombination mit Insulin aspart (NovoRapid<sup>®</sup>) vergleicht, werden nachfolgend die relevanten Angaben aus den Fachinformationen für Insulin detemir und Insulin aspart dargestellt (Tabelle 4-3).

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

| <b>Behandlung in der Interventionsgruppe</b> | <b>Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung</b>  |
|--|---|
| Insulin detemir                              | „Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren.“ |
| Insulin aspart bei Typ 1 Diabetes            | „Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren.“ |
| Quelle: [38,39]                              |   |

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

Zusätzlich wurde überprüft, ob die in den Studien eingesetzten Dosierungen bzw. Art der Anwendung den Empfehlungen der deutschen Fachinformationen entsprechen. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

## **Endpunkte**

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden nur Studien eingeschlossen, die mindestens einen der folgenden, in der Nutzenbewertung beim Diabetes mellitus etablierten, patientenrelevanten Endpunkte berichten. Die nachfolgende Liste ist angelehnt an bereits durchgeführte Nutzenbewertungen in der Therapie des Typ 1 Diabetes des IQWiG [31,40].

- **Verlängerung des Überlebens**
  - Gesamtmortalität
  - Kardiale Mortalität
  - Zerebrale Mortalität
  - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Mortalität
  
- **Verbesserung des Gesundheitszustands/Verkürzung der Krankheitsdauer**
  - Kardiale Morbidität
  - Zerebrale Morbidität
  - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität
  - Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)
  - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht
  - Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
  - Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
  - Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
  - Hyperglykämien mit Ketose
  
- **Verbesserung der Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  
- **Verringerung von Nebenwirkungen**
  - Hypoglykämien (unter Berücksichtigung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse
  - Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für die Beurteilung von Hypoglykämien werden auch die Ergebnisse bezüglich der HbA<sub>1c</sub>-Werte benötigt.

### **Sprache**

Es wurden keine Sprachrestriktionen vorgenommen.

### **Studientypen**

Es wurden nur RCT betrachtet, da sie - sofern methodisch adäquat durchgeführt - mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die methodische Qualität der eingeschlossenen RCT wurde anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (Anhang 4-F).

### **Studiendauer**

Die EMA empfiehlt für konfirmatorische Studien zu Insulinprodukten eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten [4].

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

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

| <b>Ein- und Ausschlusskriterien</b>   |                              | <b>Details</b>  |
|---|------------------------------|---|
| <b>Einschlusskriterien</b>  |                              |   |
| E1  | Population                   | Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus  |
| E2  | Intervention                 | Insulin degludec<br>Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus<br>Weitere Details siehe oben.   |
| E3  | Vergleichstherapie           | Lang wirkende Insuline <sup>1</sup><br>Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus<br>Weitere Details siehe oben.  |
| E4  | Patientenrelevante Endpunkte | Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte muss berichtet sein   |
| E5  | Studientypen                 | RCT (direkter Vergleich mit Vergleichstherapie)   |
| E6  | Studiendauer                 | Studiendauer $\geq$ sechs Monate (bzw. $\geq$ 26 Wochen)  |
| <b>Ausschlusskriterien</b>  |                              |   |
| A1  |                              | Tierexperimentelle Studien  |
| A2  |                              | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen  |
| A3  |                              | Keine Ergebnisse verfügbar, d. h. weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o. ä.; narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials |
| A4  |                              | Gepoolte Analysen   |
| <p>RCT: <i>Randomized controlled trial</i></p> <p><sup>1</sup>Es wurden lang wirkende Insuline inklusive der in Deutschland zugelassenen modernen Insuline einbezogen (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.1), da laut G-BA auch Evidenz aus Studien mit modernen Insulinen berücksichtigt wird, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit modernen Insulinen auf Humaninsulin gegeben ist [16,37].</p> |                              |   |

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

- MEDLINE<sup>®</sup> (PubMed<sup>®</sup>)
- EMBASE<sup>®</sup> (Global information & analysis [GLIA] Cross<sup>®</sup> Database)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley Online Library - The Cochrane Library)

Die bibliografische Suche wurde am 08.09., 11.09. und am 12.09.2014 durchgeführt. Ein Update der Suchen erfolgte am 09.01.2015. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Pro Datenbank wurde eine Suche zu klinischen Studien mit Insulin degludec (sowie ausgewählten Synonymen) bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus durchgeführt. Die Suche in MEDLINE<sup>®</sup> wurde über PubMed<sup>®</sup> durchgeführt. Die Suche in EMBASE<sup>®</sup> erfolgte über die Plattform GLIA Cross<sup>®</sup> Database und die Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials erfolgte direkt über Wiley Online Library - The Cochrane Library.

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

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Durchsucht wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov/) (<http://clinicaltrials.gov/>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) und das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>) der *World Health Organization* (WHO).

Eine Suche wurde in jedem Studienregister mit angepasster Suchstrategie vorgenommen. Als Suchbegriffe wurden bei drei Datenbanken die Intervention und die Indikation (inklusive entsprechender Synonyme) verwendet. Bei der Suche im Studienregister WHO ICTRP wurde aufgrund anhaltender technischer Schwierigkeiten der Datenbank als Suchstrategie nur die Intervention berücksichtigt. Zusätzlich wurden bei allen vier Datenbanken Filter für die Einschränkung auf Kinder und Jugendliche verwendet. Eine zeitliche Einschränkung der Suche wurde nicht vorgenommen. Die Recherche erfolgte am 08.09. und am 09.09.2014. Ein Update der Suchen erfolgte am 12.01.2015. Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B aufgeführt.

Zusätzlich zur Suche in den Studienregistern wurde firmenintern nach abgeschlossenen, laufenden sowie ggf. abgebrochenen Studien recherchiert.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

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

eines der Ausschlusskriterien erfüllten. Im Falle von Unstimmigkeiten zwischen den Reviewern wurde ein Konsens ermittelt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik.

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das ITT-Prinzip wurde entsprechend den IQWiG-Bewertungen zu Typ 1 Diabetes u. a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 10 % und der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen < 5 %-Punkte beträgt [31,40].

Für randomisierte Studien wurde das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind.

Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

Im Anschluss an die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Klassifizierung der Nutzenbewertung für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder in keine dieser drei Stufen (=kein Zusatznutzen nachweisbar). *„Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der drei übrigen Aussagen zulassen“* [41,42].

Die Klassifizierung wurde anhand der im Methodenpapier genannten Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage durchgeführt [41,42]:

Tabelle 4-5: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage

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

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

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

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

*„Die im Rahmen der Ableitung von Aussagen zur Beleglage für jeden patientenrelevanten Endpunkt einzeln getroffenen Aussagen werden anschließend – soweit möglich – in einem bewertenden Fazit in Form einer Nutzen-Schaden-Abwägung zusammengefasst“ [41,42].*

Im Anschluss an die Beurteilung der Beleglage erfolgte gemäß den Vorgaben aus dem Methodenpapier 4.1 bzw. dem Entwurf für Version 4.2 des IQWiG [41,42] die Einteilung in das Ausmaß des Zusatznutzens (Tabelle 4-6)

Tabelle 4-6: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens – Kriterien gemäß AM-NutzenV [41,42]

|                 |  |                                   |   |   |   |
|-----------------|--|-----------------------------------|---|---|---|
| Ausmaßkategorie | <b>Erheblich</b><br>Nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelvantem Nutzens                  | Heilung                           | Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer | Langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen | Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen   |
|                 | <b>Beträchtlich</b><br>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>deutliche Verbesserung</b> des therapielevantem Nutzens                     | Spürbare Linderung der Erkrankung | Moderate Verlängerung der Überlebensdauer   | Abschwächung schwerwiegender Symptome               | Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen<br>Bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen |
|                 | <b>Gering</b><br>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung</b> des therapielevantem Nutzens |                                   |   | Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen    | Relevante Vermeidung von  |

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die

Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

---

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

<sup>2</sup> 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.

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

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

### **Patientencharakteristika**

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden die folgenden demographischen und *baseline*-Charakteristika sowie Krankheitsmerkmale herangezogen:

- Geschlecht
- Altersgruppen
- Geografische Region
- Ethnische Zugehörigkeit
- Ethnizität
- Alter in Jahren: Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)
- Körpergröße in m: Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)
- Körpergewicht in kg: Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)
- Body-Mass-Index in kg/m<sup>2</sup>: Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)
- Diabetesdauer in Jahren: Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)
- HbA<sub>1c</sub> in Prozent (%): Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)
- NPG in mg/dl: Mittelwert (inkl. SD, Median, Spannweite)
- Vorherige Insulinmedikation

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA nach § 35a des Sozialgesetzbuches (SGB) V im 5. Kapitel § 3 Absatz 1 ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Der Zusatznutzen eines Arzneimittels ist ein Nutzen nach Absatz 1, der qualitativ oder quantitativ höher ist als der Nutzen, den die ZVT aufweist (5. Kapitel § 3 Absatz 2) [45].

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

### Langfristige Folgekomplikationen – Mortalität, sowie mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen

Die eingeschlossene Studie war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer nicht darauf ausgerichtet, den Zusatznutzen einer Behandlung mit Insulin degludec bezüglich der Verhinderung mikro- und / oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus und der Mortalität zu untersuchen. Dementsprechend waren Folgekomplikationen und Mortalität nicht als primäre oder sekundäre Zielgröße definiert.

Zudem zeichnen sich langfristige Folgekomplikationen meist erst im Alter mit fortgeschrittener Diabetesdauer ab. Bei Kindern und Jugendlichen sind langfristige Folgekomplikationen des Diabetes aufgrund ihrer kurzen Diabetesdauer noch nicht ersichtlich.

### Mortalität

Die Patientenrelevanz der Untersuchung im Studienverlauf aufgetretener Todesfälle ist selbsterklärend.

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

### Morbidität – HbA<sub>1c</sub>-Wert

Der HbA<sub>1c</sub>-Wert gibt den Anteil an glykiertem Hämoglobin im gesamten Hämoglobin wieder. Er dient als Maß für die Plasmaglukosewerte der letzten vier bis zwölf Wochen und gilt allgemein als sinnvolles Maß für die Blutzuckerkontrolle. Darüber hinaus gibt es gute Daten, die den HbA<sub>1c</sub>-Wert mit mikrovaskulären Folgekomplikationen verbinden [46]. Daten des populationsbasierten schwedischen Diabetesregisters zeigten zudem, dass das Gesamtmortalitätsrisiko bei Menschen mit einem Typ 1 Diabetes auch bei einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von 6,9% gegenüber der Referenzpopulation immer noch um das Doppelte erhöht ist. Bei HbA<sub>1c</sub>-Werten über 9,7% ist dieses relative Mortalitätsrisiko auf das mehr als 8,5-fache erhöht [47].

Der HbA<sub>1c</sub>-Wert wird jedoch unter anderem auch von der Kalorienzufuhr, dem Maß an Bewegung sowie dem Bolusinsulin beeinflusst und kann Unterschiede in der Wirksamkeit zweier Basalinsuline dadurch evtl. nicht in vollem Maße abbilden.

Der NPG-Wert dient als Hinweis für den Blutzuckerspiegel während der Nacht und kann somit direkt auf die Wirkung des Basalinsulins zurückgeführt werden.

Operationalisierung: Der HbA<sub>1c</sub>-Wert wurde mittels Blutproben bestimmt. Diese wurden gesammelt und mit der Biorad *high performance liquid chromatography* (HPLC) Methode untersucht ([6,7], Appendix 6.1.10).

Die Blutproben für die NPG-Bestimmung wurden durch den Patienten selbst mittels eines Homekits entnommen und zu den Visiten 2, 14, 28, 42 und 56 mitgebracht ([6,7], Appendix 6.1.10). Die Proben wurden anschließend in einem Zentrallabor ausgewertet.

Die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und des NPG-Wertes wurde jeweils über den Vergleich der Mittelwertdifferenzen unter Insulin degludec und Insulin detemir dargestellt. Dieser Vergleich wurde anhand von einem ANOVA-Modell adjustiert nach festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, Region, Altersgruppen und dem *baseline*-Wert als Kovariate gerechnet. Fehlende Werte wurden mit der *last observation carried forward* (LOCF)-Methode fortgeschrieben.

Validität: Der HbA<sub>1c</sub>-Wert sowie der NPG-Wert wurden direkt durch analytische Methoden bestimmt und unterliegen daher keiner subjektiven Einschätzung der Untersucher oder Patienten.

Patientenrelevanz: Dauerhaft hohe Plasmaglukosewerte können allgemein mit dem Auftreten von mikrovaskulären Folgekomplikationen, sowie Myokardinfarkten, einhergehen [8-11] und wirken sich bei Kindern und Jugendlichen im Speziellen schädigend auf die Entwicklung der kognitiven und intellektuellen Fähigkeiten aus [46,48,49]. Daher ist die Vermeidung dauerhaft hoher Plasmaglukosewerte als Risikoreduktion für das Auftreten mikrovaskulärer Ereignisse, sowie zur Gewährleistung einer normalen geistigen Entwicklung als patientenrelevante Maßnahme anzusehen. Niedrige Plasmaglukosewerte können jedoch mit einem höheren Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien assoziiert sein.

Sowohl der HbA<sub>1c</sub>-Wert, als auch der NPG-Wert sind durch ihre fehlende Symptomatik per se nicht patientenrelevant. Der NPG-Wert dient in der Diabetologie als ein Maß der nächtlichen Insulinabdeckung durch das Basalinsulin und wird im Gegensatz zu den tagsüber gemessenen Plasmaglukose-Werten, die sich auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert auswirken, nicht vom Bolusinsulin beeinflusst. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert gilt als ein Maß der langfristigen Stoffwechselkontrolle der vorangegangenen 6 bis 12 Wochen.

Primäres Behandlungsziel beim Diabetes mellitus ist es, die Blutzuckerwerte, unter anderem gemessen am HbA<sub>1c</sub> und NPG, auf möglichst normnahe Werte zu senken [50]. Mit einem Insulin ist es theoretisch möglich, jeden Blutzuckerwert zu erreichen. Der limitierende Faktor sind allerdings Hypoglykämien, die es zu vermeiden gilt. Um Änderungen des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und des NPG-Wertes sinnvoll interpretieren zu können, ist daher eine gleichzeitige Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien sinnvoll [31].

Für die Nutzenbewertung ist der HbA<sub>1c</sub>-Wert alleine daher nicht relevant, sondern wird ausschließlich unterstützend zur Interpretation der Hypoglykämien herangezogen.

### Morbidität – Hyperglykämien mit Ketose

Patienten mit Typ 1 Diabetes haben wegen der akuten und chronischen Folgen von Hyper- oder Hypoglykämien eine niedrigere Lebenserwartung als Menschen ohne die Erkrankung. So ist die Sterblichkeit betroffener Kinder und Jugendlicher etwa doppelt so hoch wie die stoffwechselgesunder Gleichaltriger, vor allem aufgrund akuter metabolischer Komplikationen wie diabetischer Ketoazidose und Hyperglykämie [51].

Die diabetische Ketoazidose ist eine gefährliche Komplikation des Diabetes mellitus. Sie ist besonders bei Kindern gefürchtet, da sie häufig spät erkannt wird und wegen der erhöhten Empfindlichkeit des kindlichen Organismus – speziell des Zentralnervensystems – trotz intensivmedizinischer Maßnahmen zur Entstehung eines zerebralen Ödems mit resultierenden bleibenden Hirnschäden oder zum Tod führen kann [52-54] (siehe auch Modul 3E). Im Rahmen der Pathogenese der diabetischen Ketoazidose kommt einem durch Insulinmangel hervorgerufenen Anstieg der Blutzuckerkonzentration (Hyperglykämie) und einer katabolen Stoffwechsellage mit Lipolyse und resultierender Bildung von Ketonkörpern (Ketose) eine zentrale Bedeutung zu.

Hyperglykämien mit Ketose sind schwerwiegender als transiente Hyperglykämien ohne Ketose und sollten mit erhöhter Aufmerksamkeit behandelt werden, da sie sich in eine diabetische Ketoazidose weiterentwickeln können [55,56]. Aufgrund des großen Risikos einer Progression in eine diabetische Ketoazidose ist die Vermeidung von Hyperglykämien mit Ketosen daher bei der Therapie des Diabetes mellitus von großer Relevanz [46,56].

Da das Auftreten diabetischer Ketoazidosen schwerwiegende Konsequenzen für Kinder und Jugendliche haben kann und diese Population sehr empfindlich ist, sollten in Studie NN1250-3561 Ketonkörper als besondere Vorsichtsmaßnahme gemessen werden, um diabetische Ketoazidosen frühzeitig zu erkennen und Gegenmaßnahmen treffen zu können. Dadurch wurden diabetische Ketoazidosen in Studie NN1250-3561 bis auf zwei Infektions-bedingte Fälle weitgehend verhindert. Wegen dieser Maßnahme kann die Bewertung des Risikos diabetischer Ketoazidosen unter Insulin degludec gegenüber anderen moderen Insulinen jedoch nur anhand der Hyperglykämien mit Ketose stattfinden.

**Operationalisierung:** Als Hyperglykämie galt jedes Ereignis mit einem selbstgemessenen Plasmaglukosewert  $> 11,1$  mmol/l (200 mg/dl). Ketone sollten im Blut gemessen werden, wenn der Plasmaglukosewert  $> 14$  mmol/l (250 mg/dl) lag. Eine Ketose lag vor, wenn die Konzentration an Ketonkörpern im Blut  $> 1,5$  mmol/l lag.

Zur Interpretation der Ergebnisse der Hyperglykämien mit Ketose wurden Rate Ratios aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset* herangezogen. Um den Vorgaben des IQWiG zu entsprechen, wurden zusätzlich Analysen zu Odds Ratios, relativen Risiken und Risikodifferenzen durchgeführt. Dazu wurden logistische Regressionsmodelle adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und

Altersgruppen als feste Effekte verwendet. Für die Regressionen wurden folgende Link-Funktionen spezifiziert: *Logit-Link* Funktion für Odds Ratios, *Log-Link* Funktion für relative Risiken und *Identity-Link* Funktion für Risikodifferenzen. Voraussetzung für die Berechnung der Odds Ratios, Relativen Risiken und Risikodifferenzen in einem parametrischen Modell war die Erfüllung der Konvergenzkriterien der relativen Hesse-Matrix. Bei der Berechnung des Odds Ratios werden die Konvergenz Kriterien öfter erfüllt als bei der Berechnung der Relativen Risiken und Risikodifferenzen da der Parameterraum mit einer *Logit-Link* Funktion unlimitiert ist. Erwartungsgemäß werden in manchen Fällen die Modelle zur Berechnung der Odds Ratios, Relativen Risiken und Risikodifferenzen nicht konvergieren. Wenn die Konvergenzkriterien aufgrund der Datenverteilung nicht erfüllt waren, wurden *crude* (=unadjustierte) Odds Ratios, relative Risiken bzw. Risikodifferenzen berechnet und entsprechend gekennzeichnet. Diese unadjustierten Effektmaße haben allerdings die Limitation, verzerrt sein zu können.

Die Hyperglykämie ist die Manifestation des Krankheitsbildes von Diabetes mellitus. Diese treten trotz diabetischer Behandlung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit über einen gewissen Zeitraum bei jedem Patienten auf und können sich zu diabetischen Ketoazidosen entwickeln. Dementsprechend wird das relative Risiko zwischen zwei Insulinen nach einer gewissen Studiendauer immer 1 sein. Um den Unterschied zwischen zwei Insulinen besser vergleichen zu können, erfolgen die Interpretationen der Ergebnisse und die Diskussion auf Basis der Rate Ratios.

Validität: Die Konzentration der Ketonkörper wurde bei einem Plasmaglucosewert > 14 mmol/l (250 mg/dl) durch einen Finger-Prick-Test mittels Ketonstreifen direkt aus dem Blut gemessen. Sie unterliegt daher keiner subjektiven Einschätzung der Untersucher oder Patienten. Etwaige Unsicherheiten lassen sich dementsprechend auf Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch die Patienten oder deren Eltern oder auf fehlende Messungen beschränken.

Messungen der Ketonkörper sind nicht Teil der täglichen Routine eines Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes und erfordern einen zusätzlichen Finger-Prick-Test, der besonders für kleine Kinder belastend sein kann. In der Studie NN1250-3561 wurde deswegen die Ketonkörpermessung von manchen Patienten vergessen und es lagen nur für 84 % der Plasmaglucosewerte > 13 mmol/l (250 mg/dl) Werte von Ketonkörpermessungen vor. Eine Verzerrung der Ergebnisse liegt jedoch nur dann vor, wenn das Unterlassen der Messung nicht zufällig bedingt war, sondern in kausalem Zusammenhang mit der Behandlungsgruppe stand. Für letzteres gab es in Studie NN1250-3561 kein Muster. Der Endpunkt Hyperglykämien mit Ketosen wird dementsprechend von Novo Nordisk als valide erachtet.

Sensitivitätsanalysen:

Um Hyperglykämien mit Ketose möglichst vollständig darzustellen, wurden zusätzlich Analysen zu Hyperglykämien mit einem Plasmaglucosewert  $> 11,1$  mmol/l (200 mg/dl) dargestellt. Da eine Ketonmessung in der Studie NN1250-3561 gemäß Protokoll erst ab einem Plasmaglucosewert  $> 14$  mmol/l (250 mg/dl) durchgeführt wurde und die Messung nicht für alle Plasmaglucosewerte  $> 14$  mmol/l (250 mg/dl) vorlag, wurden zusätzlich die Ergebnisse von Hyperglykämien mit einem Plasmaglucosewert  $> 14$  mmol/l (250 mg/dl) dargestellt, sowie Hyperglykämien mit Ketonmessung. Des Weiteren wurden nächtliche Hyperglykämien dargestellt.

Um auszuschließen, dass eine in den beiden Behandlungsgruppen unterschiedliche Infektionshäufigkeit zu den beobachteten Unterschieden bei Hyperglykämien mit Ketose führte, wurden die Infektionsraten miteinander verglichen.

Patientenrelevanz: Die normnahe Blutzuckereinstellung stellt bei Kindern und Jugendlichen eine besondere Herausforderung dar [1,2,57,58]. Wachstum und Pubertät und die damit verbundenen hormonellen Schwankungen erhöhen die Insulinresistenz und steigern somit den Insulinbedarf. Besonders bei Kleinkindern kommt es in Folge der häufiger auftretenden Infektionskrankheiten zu Phasen mit höherem Insulinbedarf [1,2,57]. Unvorhersehbare körperliche Aktivität, unregelmäßiges Essverhalten und bei Jugendlichen Alkoholkonsum machen eine häufige Anpassung der Behandlung erforderlich. Eine häufige Anpassung der Behandlung ist jedoch schwer mit dem schulischen Alltag der Kinder und dem beruflichen Alltag der Eltern zu verbinden, da besonders kleinere Kinder bei den Insulininjektionen und Bluttests Hilfe von Eltern oder anderen Personen benötigen [57,58]. Die Vermeidung zu hoher und zu niedriger Plasmaglucosewerte ist bei Kindern und Jugendlichen besonders wichtig, da sich diese, zusätzlich zu den hyperglykämiebedingten Langzeitfolgeschäden wie Nierenversagen, Erblindung, Neuropathie und Makroangiopathie [8-11], schädigend auf die Entwicklung der kognitiven und intellektuellen Fähigkeiten auswirken [46,48,49]. Das sich entwickelnde Nervensystem von Kindern und Jugendlichen reagiert empfindlich auf eine schlechte Stoffwechseleinstellung, was mit dem Auftreten kognitiver Komplikationen assoziiert ist [46,59]. Je früher und öfter Hypo- und Hyperglykämien in der Entwicklung auftreten, desto mehr Schäden richten sie im Nervensystem an und sind deswegen unbedingt zu vermeiden [48]. Kinder sind aufgrund ihres wechselnden Lebensstils oft einem erhöhten Risiko für Hyperglykämien ausgesetzt [55]. Es gilt daher als Ziel der pädiatrischen Diabetologie, bei Kindern und Jugendlichen vom Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes an die bestmögliche Stoffwechseleinstellung mit möglichst normalen Blutglucosewerten zu erreichen und dabei schwere Hypoglykämien zu vermeiden [60].

Hyperglykämien und damit einhergehende Ketosen sind die unmittelbaren Folgen eines Insulinmangels. Die häufigsten Ursachen für eine Ketose sind eine schlechte Stoffwechseleinstellung mit mangelnder Insulinsubstitution und/oder unzureichende Kalorien-, insbesondere Kohlenhydratzufuhr [60]. Hyperglykämien mit Ketosen haben erhebliche Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts zur Folge und können, wenn sie unbehandelt bleiben, innerhalb kurzer Zeit zur Entstehung einer diabetischen Ketoazidose

führen [56]. Dies geschieht, indem Ketone in erhöhten Konzentrationen im Körper osmotische Diurese, Dehydrierung und dadurch einen Verlust an Elektrolyten auslösen. Als Folge kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung an Stresshormonen, woraufhin die Insulinresistenz erhöht wird und sowohl Hyperglykämie als auch Ketose verstärkt werden. Wird dieser Kreislauf nicht unterbrochen, entwickelt sich aus der Ketose eine diabetische Ketoazidose [55,56]. Erhöhte Konzentrationen der Gegenregulationshormone - z.B. Wachstumshormon, Glucagon oder Kortisol - oft bedingt durch Infektionen oder Traumata - begünstigen das Fortschreiten zur diabetischen Ketoazidose [55].

Die diabetische Ketoazidose ist die wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität von Kindern mit Typ 1 Diabetes bei Manifestation und im weiteren Krankheitsverlauf [61]. Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose bei bekanntem Diabetes beträgt ungefähr 1:100 Patienten pro Jahr [60] und ist damit sehr hoch. Bei Kindern mit schlechter Stoffwechseleinstellung und Neigung zu Ketose ist das Risiko sogar noch erhöht. So ergab eine Auswertung von Daten aus dem DPV-Register für Kinder unter 6 Jahren unter Injektionstherapie eine Rate von 1,4 % [62]. Prädiktiv sind ein höherer mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert, höhere dokumentierte Insulindosen, das weibliche Geschlecht, eine längere Diabetesdauer und das Vorhandensein von psychischen Störungen. Mindestens 75 % der diabetischen Ketoazidose-Episoden nach Diagnose des Diabetes hängen mit einer Therapieverweigerung oder Vergessen von Insulininjektionen zusammen. In Bevölkerungsstudien lag die Sterberate unter Kindern mit diabetischer Ketoazidose bei 0,15-0,30 %, größtenteils verursacht durch Hirnschäden [56].

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass diabetische Ketoazidosen auch die Kosten der Diabetestherapie erheblich steigern (siehe auch Modul 3E). In einer Auswertung der Patientendaten von 12.001 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-19 Jahren der deutschen Datenbank DPV wurden die Beziehungen zwischen der diabetischen Ketoazidose und den Behandlungskosten mit Hilfe von Log-Linear-Modellen untersucht. Es ergaben sich für Patienten mit diabetischen Ketoazidosen bis zu 3,6-fach höhere diabetesbedingte Kosten als für Patienten ohne diabetische Ketoazidosen. Die Hospitalisierungskosten betragen bei Patienten mit mehr als einer diabetischen Ketoazidose mehr als das Zehnfache [63].

Hyperglykämie und Ketose stellen zwei der drei Diagnosekriterien für die diabetische Ketoazidose dar. Die Biochemischen Kriterien für die Diagnose einer diabetischen Ketoazidose sind eine ausgeprägte Hyperglykämie (Blutglucosewerte > 11,1 mmol/l (200 mg/dl)) und ein venöser pH-Wert < 7,3 oder Bikarbonat < 15 mmol/l sowie eine Ketonämie bzw. Ketonurie [56].

Im Alltag sind Patienten dazu angehalten, ihre Ketonkörperkonzentration bei einem Plasmaglukosewert > 14 mmol/l (250 mg/dl) zu messen [46]. Zur Interpretation der Ergebnisse der Blutketonmessung gelten folgende Empfehlungen: Im Bereich 0,6-1,5 mmol/l sollte Kontakt mit dem betreuenden Diabetesteam aufgenommen bzw. entsprechende Maßnahmen zur Stoffwechselkorrektur unternommen werden. Im Bereich zwischen 1,5–3,0 mmol/l ist eine Ketoazidose wahrscheinlich, und über 3,0 mmol/l liegt der Notfall einer diabetischen Ketoazidose vor [46,50,60].

Aufgrund des Risikos einer Progression in eine diabetische Ketoazidose ist die Vermeidung von Hyperglykämien mit Ketosen daher bei der Therapie des Diabetes mellitus von großer Relevanz [46].

Plasmaglukosewerte über 11,1 mmol/l (200 mg/dl) sind bei Jugendlichen und Kindern nicht ungewöhnlich [6,7]. Hyperglykämien mit vorliegender Ketose sind schwerwiegender als herkömmliche Hyperglykämien und als eine Vorstufe einer sich entwickelnden diabetischen Ketoazidose zu deuten [55,56].

Auch das IQWiG betrachtet in seiner Bewertung der kurzwirksamen modernen Insulinanaloge bei Kindern und Jugendlichen „durch Hyperglykämie bedingte Symptomatik“ und „ketoazidotische Komata“ als patientenrelevante Zielgrößen [64]. Dabei wird kritisiert, dass diabetische Ketoazidosen in den Studien lediglich im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erfasst werden. In der vorliegenden Studie NN1250-3561 wurden Ketone bei Hyperglykämie als besondere Vorsichtsmaßnahme systematisch erfasst, um diabetische Ketoazidosen frühzeitig zu erkennen und Gegenmaßnahmen treffen zu können. Dadurch wurden diabetische Ketoazidosen in Studie NN1250-3561 bis auf zwei Infektionsbedingte Fälle weitgehend verhindert. Wegen dieser Maßnahme kann die Bewertung des Risikos diabetischer Ketoazidosen unter Insulin degludec gegenüber anderen modernen Insulinen jedoch nur anhand der Hyperglykämien mit Ketose stattfinden.

Ob eine Hyperglykämie mit Ketose bereits symptomatisch war, wurde in Studie NN1250-3561 nicht erfasst. Die Bewertung der Symptomatik kann bei kleinen Kindern nur von den Eltern vorgenommen werden. Durch das *open-label* Design der Studie kann es dadurch zum einen zu einer Verzerrung (*recall-bias*) führen, da neue Präparate oftmals kritischer beurteilt werden als bereits bekannte Präparate. Zum anderen ist es möglich, dass vorliegende Symptome von Eltern nicht als solche wahrgenommen werden.

### Fazit

Zusammenfassend ist eine gute Blutzuckerkontrolle, gemessen durch den HbA<sub>1c</sub> und NPG, sowie die Vermeidung von Hyperglykämien mit Ketose als auch Hypoglykämien zur Sicherstellung einer normalen kognitiven und intellektuellen Entwicklung und als Risikoreduktion für das Auftreten diabetischer Ketoazidosen, sowie Langzeitfolgeschäden [46] als patientenrelevante Maßnahme anzusehen.

### Unerwünschte Wirkungen – Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes

Um Änderungen des HbA<sub>1c</sub>-Wertes sinnvoll interpretieren zu können, ist eine gleichzeitige Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien sinnvoll ([31]; Seite 9).

Das Auftreten von Hypoglykämien kann eine Reihe unerwünschter physiologischer Effekte zur Folge haben. Bei einer Hypoglykämie treten häufig – aber nicht ausschließlich – folgende Symptome auf: Herzklopfen, Zittern, Hunger, Schwitzen, Konzentrationsschwierigkeiten und Verwirrung [57]. Bei kleineren Kindern treten oft Verhaltensänderungen wie Reizbarkeit, Unruhe, ungewöhnliche Stille und Wutanfälle auf [57]. Schwere Hypoglykämien können zu

Krämpfen, Koma oder sogar zum Tod führen [57,65,66]. Zudem können sich schwerwiegende Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich Schlafqualität, Lernfähigkeit und Freizeitaktivitäten manifestieren [67]. Des Weiteren können oxidativer Stress und kardiale Arrhythmien hervorgerufen werden, die zum plötzlichen Herztod beitragen und ischämische zerebrale Schäden herbeiführen [68]. Bei Kindern und Jugendlichen können Hypoglykämien außerdem die Entwicklung der kognitiven, verbalen und intellektuellen Fähigkeiten beeinträchtigen [48,49].

Ein besonderes Problem stellen nächtliche Hypoglykämien während des Schlafs dar. Sie treten bei bis zu 50 % der erwachsenen Patienten [69,70] und bis zu 78 % der erkrankten Kinder [71,72] auf. Manchen Patienten ist nicht bewusst, dass sie an nächtlichen Hypoglykämien leiden. Man vermutet, dass nächtliche Hypoglykämien am „dead-in-bed“-Syndrom beteiligt sind, das für etwa 6 % aller Todesfälle bei unter 40-jährigen Patienten mit Diabetes verantwortlich gemacht wird [73]. Auch nicht schwere nächtliche Hypoglykämien haben negative Auswirkungen, indem die Patienten am nächsten Tag häufig gereizt und müde sind und sich schlecht konzentrieren können.

Eindeutige Hypoglykämie-Definitionen werden benötigt, um zum einen im klinischen Alltag Entscheidungen zum Start von Behandlungen treffen zu können und zum anderen um die Sicherheit von Diabetesmedikamenten in klinischen Studien zu bewerten. Bei Kindern mit Diabetes mellitus gibt es keine einheitliche numerische Hypoglykämie-Definition [57]. Zur Diagnose und zum Start der Behandlung von Hypoglykämien empfiehlt die ISPAD in ihren Leitlinien bereits eine Plasmaglucozeschwelle von  $\leq 3,9$  mmol/l (70 mg/dl), da für die Patienten die Gefahr besteht, dass der Plasmaglucozewert noch weiter fällt [50,57].

Die Hypoglykämie-Definition der ADA beinhaltet alle Ereignisse, bei denen entweder eine schwere Hypoglykämie oder eine nicht-schwere Hypoglykämie mit einem Plasmaglucozewert  $\leq 3,9$  mmol/l (70 mg/dl) bei gleichzeitig vorhandenen oder fehlenden Symptomen dokumentiert wurde [66] (schwere Hypoglykämie, dokumentierte symptomatische Hypoglykämie oder asymptomatische Hypoglykämie). Zusätzlich schließt die Definition noch Ereignisse ein, bei denen Symptome aufgetreten sind, aber kein Plasmaglucozewert gemessen wurde (wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämie) oder bei denen der Plasmaglucozewert  $> 3,9$  mmol/l (70 mg/dl) lag (relative Hypoglykämie) (s.u.).

Dabei empfiehlt die ADA die Kategorien „wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämien“ und „relative Hypoglykämien“ für klinische Studien als Zielgröße nicht zu verwenden, aber dennoch zu dokumentieren. Des Weiteren befürwortet die ADA strengere Hypoglykämie-Definitionen in klinischen Studien [66].

Die im vorliegenden Nutzendossier von Novo Nordisk verwendete Definition der „bestätigten Hypoglykämien“ wurde mit den regulatorischen Behörden besprochen und von diesen akzeptiert [5,29]. Diese Definition basiert auf den Diagnosekriterien der Zulassungsstudien und umfasst alle Ereignisse, bei denen entweder eine schwere Hypoglykämie oder eine nicht schwere Hypoglykämie mit Plasmaglucozewerten unter 3,1 mmol/l (56 mg/dl) bei gleichzeitig vorhandenen oder fehlenden hypoglykämischen Symptomen (Tabelle 4-7)

dokumentiert wurde. Derzeit betrachtet das IQWiG nur symptomatische Hypoglykämien, da laut IQWiG unklar sei, inwieweit asymptomatische Hypoglykämien patientenrelevant sind [31,64]. Zusätzlich fordert das IQWiG eine getrennte Darstellung von schweren und nicht-schweren Hypoglykämien. Nicht-schwere Hypoglykämien sollen eine Kombination aus erniedrigtem Plasmaglucosewert und hypoglykämischen Symptomen darstellen [64]. Novo Nordisk sieht die Beschränkung auf symptomatische Hypoglykämien als problematisch an, denn dadurch wird das Problem der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung und der nicht wahrzunehmenden Symptome während des Schlafes ignoriert.

Novo Nordisk erachtet die Definition der bestätigten Hypoglykämien gemäß Novo Nordisk [6,7] einschließlich schwerer und nicht-schwerer Episoden (Plasmaglucosewert < 3,1mmol/l (56 mg/dl), symptomatisch und asymptomatisch) für Kinder und Jugendliche als am aussagekräftigsten. Der Vollständigkeit halber wurden im vorliegenden Dossier aber auch Auswertungen gemäß den Definitionen des IQWiG und der ISPAD/ADA [50,57,66] als Sensitivitätsanalysen dargestellt (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Übersicht der Hypoglykämie-Definitionen nach Novo Nordisk, IQWiG und ISPAD/ADA

| Hypoglykämie-Definition nach ISPAD/ADA [50,57,66]   | Berücksichtigt in Definition |                 |                 |
|---|------------------------------|-----------------|-----------------|
|   | Novo Nordisk                 | IQWiG           | ISPAD/ADA       |
| Schwere Hypoglykämie nach ISPAD [50,57]   | Ja                           | Ja              | Ja              |
| Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie   | Ja <sup>2</sup>              | Ja <sup>3</sup> | Ja <sup>1</sup> |
| Asymptomatische Hypoglykämie  | Ja <sup>2</sup>              | Nein            | Ja <sup>1</sup> |
| Wahrscheinliche Hypoglykämie (typische Symptome ohne gemessenen Plasmaglucosewert)  | Nein                         | Nein            | Ja              |
| Relative Hypoglykämie (typische Symptome mit Plasmaglucosewert über der Schwelle)   | Nein                         | Nein            | Ja              |
| 1: Plasmaglucosechwelle: 3,9 mmol/l (70 mg/dl)<br>2: Plasmaglucosechwelle: 3,1 mmol/l (56 mg/dl)<br>3: Kein bestimmter Schwellenwert vorgegeben, aber Verweis auf [66], die ≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl) benennt<br>ADA: <i>American Diabetes Association</i> ; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ISPAD: <i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i> |                              |                 |                 |

Operationalisierung:

- **Bestätigte Hypoglykämie nach Novo Nordisk:** Jedes Ereignis, das gemäß Definition als schwere Hypoglykämie oder nicht-schwere Hypoglykämie (symptomatisch oder asymptomatisch) eingestuft wurde:
  - **Schwere Hypoglykämie:** Das Kind hat einen veränderten Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe, ist halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, ist im Koma mit oder ohne Krämpfe und benötigt unter Umständen parenterale Therapie (Glucagon oder i.v. Glucose)
  - **Nicht-schwere Hypoglykämie:** Episode mit einem Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l (56 mg/dl) oder Blutglucose < 2,8 mmol/l (50 mg/dl), die nicht die Kriterien einer schweren Hypoglykämie erfüllt (symptomatisch oder asymptomatisch)
- 

Desweiteren wurden bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk analysiert nach:

- **Nächtliche Hypoglykämie:** Im Therapieverlauf aufgetretene, bestätigte Hypoglykämie zwischen 23:00 und 7:00 Uhr (inklusive).
- **Hypoglykämie nach Woche 16:** In der Erhaltungsphase aufgetretene bestätigte Hypoglykämie

Zur Interpretation der Ergebnisse der Hypoglykämien wurden Rate Ratios aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset* herangezogen. Um den Vorgaben des IQWiG zu entsprechen, wurden zusätzlich Analysen zu Odds Ratios, relativen Risiken und Risikodifferenzen durchgeführt. Dazu wurden logistische Regressionsmodelle adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte verwendet. Für die Regressionen wurden folgende Link-Funktionen spezifiziert: *Logit-Link* Funktion für Odds Ratios, *Log-Link* Funktion für relative Risiken und *Identity-Link* Funktion für Risikodifferenzen. Voraussetzung für die Berechnung der Odds Ratios, Relativen Risiken und Risikodifferenzen in einem parametrischen Modell war die Erfüllung der Konvergenzkriterien der relativen Hesse-Matrix. Bei der Berechnung des Odds Ratios werden die Konvergenz Kriterien öfter erfüllt als bei der Berechnung der Relativen Risiken und Risikodifferenzen da der Parameterraum mit einer *Logit-Link* Funktion unlimitiert ist. Erwartungsgemäß werden in manchen Fällen die Modelle zur Berechnung der Odds Ratios, Relativen Risiken und Risikodifferenzen nicht konvergieren. Wenn die Konvergenzkriterien aufgrund der Datenverteilung nicht erfüllt waren, wurden *crude* (=unadjustierte) Odds Ratios, relative Risiken bzw. Risikodifferenzen berechnet und entsprechend gekennzeichnet. Diese unadjustierten Effektmaße haben allerdings die Limitation, verzerrt sein zu können.

Hypoglykämien sind kausal mit der Insulintherapie verknüpft und treten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit über einen gewissen Zeitraum bei jedem Patienten auf. Dementsprechend wird das relative Risiko zwischen zwei Insulinen nach einer gewissen Studiendauer immer 1 sein. Um die Sicherheit zweier Insuline vergleichen zu können, ist demnach relevant, wie

schnell und wie häufig Hypoglykämien unter den zu vergleichenden Insulinen auftreten. Dies wird durch das Rate Ratio ausgedrückt. Aus diesem Grund erfolgen die Interpretationen der Ergebnisse und die Diskussion auf Basis der Rate Ratios.

#### Sensitivitätsanalysen:

- **Hypoglykämien nach IQWiG [31,64,74]:**
  - **Schwere Hypoglykämie:** Das Kind hat einen veränderten Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe, ist halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, ist im Koma mit oder ohne Krämpfe und benötigt unter Umständen parenterale Therapie
  - **Nicht-schwere Hypoglykämie:** Symptomatische Episode mit einem Plasmaglukosewert  $< 3,9$  mmol/l (70 mg/dl), Hypoglykämie-Wahrnehmung und orale Behandlung durch Kind oder Eltern

Schwere und nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG wurden weiterhin analysiert nach:

- **Nächtliche Hypoglykämie:** Im Therapieverlauf aufgetretene, schwere bzw. nicht-schwere Hypoglykämie zwischen 23:00 und 7:00 Uhr (inklusive).
- **Hypoglykämie nach Woche 16:** In der Erhaltungsphase aufgetretene schwere bzw. nicht-schwere Hypoglykämie
- **Bestätigte Hypoglykämie nach ISPAD/ADA [50,57,66]:** Jedes Ereignis, das gemäß Definition als schwere oder nicht-schwere Hypoglykämie eingestuft wurde:
  - **Schwere Hypoglykämie:** Das Kind hat einen veränderten Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe, ist halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, ist im Koma mit oder ohne Krämpfe und benötigt unter Umständen parenterale Therapie
  - **Nicht-schwere Hypoglykämie:** Jedes Ereignis, das gemäß Definition in eine der folgenden Kategorien eingestuft wurde:
    - Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie: Symptomatische Episode mit einem Plasmaglukosewert  $\leq 3,9$  mmol/l (70 mg/dl), Hypoglykämie-Wahrnehmung und orale Behandlung durch Kind oder Eltern
    - Asymptomatische Hypoglykämie: Asymptomatische Episode mit einem Plasmaglukosewert  $\leq 3,9$  mmol/l (70 mg/dl)
    - Wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämien: Symptomatische Episode die nicht durch eine Plasmaglukosemessung bestätigt wurde (aber wahrscheinlich durch einen Plasmaglukosewert  $\leq 3,9$  mmol/l (70 mg/dl) ausgelöst wurde)
    - Relative Hypoglykämien: Symptomatische Episode mit einem Plasmaglukosewert  $> 3,9$  mmol/l (70 mg/dl) und Hypoglykämie-Wahrnehmung

Desweiteren wurden bestätigte Hypoglykämien nach ISPAD/ADA analysiert nach:

- **Nächtliche Hypoglykämie:** Im Therapieverlauf aufgetretene, bestätigte Hypoglykämie zwischen 23:00 und 7:00 Uhr (inklusive).

- **Hypoglykämie nach Woche 16:** In der Erhaltungsphase aufgetretene bestätigte Hypoglykämie

*Validität:* Bei allen drei Definitionen (Novo Nordisk , IQWiG und ISPAD/ADA ) ergibt sich die Validität der Kategorien schwere Hypoglykämie und dokumentierte symptomatische Hypoglykämie aus der Tatsache, dass die Symptome unmittelbar vom Kind oder den Eltern bemerkt werden und eine Einflussnahme auf das Ergebnis der Plasmaglucosemessung sich auf einen Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch den Patienten beschränken lässt.

Asymptomatische Hypoglykämien wurden in Abschlussberichten des IQWiG zu langwirksamen Insulinanaloga nicht berücksichtigt: *„Lagen in den vorhandenen Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien lediglich Informationen zu Hypoglykämien gemäß b) oder c) [entspricht asymptomatischer Hypoglykämie, wahrscheinlicher symptomatischer Hypoglykämie und relativer Hypoglykämie] vor (folgend als „nicht bestätigte Hypoglykämie“ bezeichnet), wurden diese lediglich der Übersicht und der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der hohen Messunsicherheit und des damit verbundenen stark erhöhten Verzerrungspotenzials wurden sie als ohne jede Aussagekraft angesehen und nicht im Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt“*[31,74].

Novo Nordisk sieht asymptomatische, bestätigte Hypoglykämien (als Bestandteil der ISPAD/ADA und der Novo Nordisk Definition) als valide und patientenrelevant an. Auch die ADA empfiehlt, asymptomatische Hypoglykämien als Zielkriterium von Studien zu bewerten, da diese, auch wenn sie nicht unmittelbar vom Patienten wahrgenommen werden, die körpereigene Gegenregulation und die Hypoglykämie-Wahrnehmung stören und somit das Risiko für weitere Hypoglykämien erhöhen [66]. Des Weiteren ist auf die Besonderheit der Patientenpopulation hinzuweisen. Die meisten Kinder, besonders kleinere Kinder, sind bei der Behandlung auf die Hilfe von Eltern oder anderen Personen angewiesen. Wenn eine Hypoglykämie mit Symptomen auftritt, werden diese von Eltern unter Umständen nicht erkannt und diese Hypoglykämie wird fälschlicherweise nicht dokumentiert.

Insgesamt besteht bei asymptomatischen, bestätigten Hypoglykämien genau wie bei schweren Hypoglykämien und bestätigten symptomatischen Hypoglykämien nur eine geringe Messunsicherheit, da diese durch eine direkte Messung des Plasmaglucosewertes bestimmt werden (s.o.).

Die Validität der wahrscheinlichen symptomatischen Hypoglykämien und der relativen Hypoglykämien (als Bestandteil der ISPAD/ADA Definition) ist aufgrund der hohen Messunsicherheit und des damit verbundenen hohen Verzerrungspotenzials eingeschränkt. Auch die ADA empfiehlt, diese als Zielgrößen in klinischen Studien nicht zu verwenden sondern lediglich zu dokumentieren [66].

Eine Reduktion des Schwellenwerts von 3,9 mmol/l (70 mg/dl) auf 3,1 mmol/l (56 mg/dl) (gemäß Novo Nordisk und IQWiG Definition) ist valide, da dadurch besonders klinisch relevante Hypoglykämien erfasst werden. Auch das IQWiG bewertete in seiner

Nutzenbewertung zu Sitagliptin bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit Plasmaglucosewert  $\leq 3,9$  mmol/l (70 mg/dl) aufgrund zu geringer Validität als nicht patientenrelevant, da der Plasmaglucosewellenwert zu normnah ist [75]. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass bei einer Erniedrigung des Schwellenwertes als Definition für eine Hypoglykämie von 3,9 mmol/l (70 mg/dl) auf 3,1 mmol/l (56 mg/dl) der Anteil der asymptomatischen Hypoglykämien von 61,7 % auf 30,7 % sank [76]. Es ist an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass der Schwellenwert der Fachgesellschaften von 3,9 mmol/l (70 mg/dl) *nicht* dazu dient, die Häufigkeit klinisch bedeutsamer Hypoglykämien zu *ermitteln*, sondern klinisch bedeutsamen Hypoglykämien vorzubeugen [77,78]. Damit ein prophylaktischer Schwellenwert für den Patienten von klinischer Relevanz ist, muss er naturgemäß höher liegen als ein Grenzwert, ab dem eine Schädigung mit großer Sicherheit eintritt, um dem Patienten ausreichend Zeit für das Ergreifen von Gegenmaßnahmen zu ermöglichen. Die adrenale Gegenregulation mit Glucagonausschüttung und begleitenden Symptomen setzt erst bei etwa 3,6 mmol/l (65 mg/dl) ein [79]. Es ist fraglich, ob eine mäßige Sekretion gegenregulatorischer Hormone bei Blutglucosekonzentrationen zwischen 3,4-4,0 mmol/l (63-72 mg/dl) bereits pathologische Bedeutung hat, da auch beim Gesunden Schwankungen in diesem Bereich nicht klinisch relevant sind [80]. Erst im Bereich von 2,8-3,0 mmol/l (50-54 mg/dl) treten bei den meisten Patienten Hypoglykämie-typische Symptome auf [27]. Des Weiteren treten ab  $< 3,2$  mmol/l (58 mg/dl) autonome und neuroglykopenische Symptome ein, gefolgt von neurophysiologischer Dysfunktion, Elektroenzephalographie (EEG) Veränderungen und kognitiven Veränderungen [81,82]. Dagegen wurde mit der strengen Limitierung des Schwellenwerts unter 3,1 mmol/l (56 mg/dl) in den von Novo Nordisk durchgeführten Zulassungsstudien ein klinisch relevanter Wert gewählt, der – auch unter Berücksichtigung von Messungenauigkeiten und intraindividuellen Schwankungen – außerhalb der physiologischen Konzentrationen liegt.

Außerdem ermöglicht er die Erfassung einer Population von Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die in maßgeblichen IQWiG-Stellungnahmen [31,74] nicht berücksichtigt werden: Es handelt sich um Patienten, die trotz eines dokumentierten Plasmaglucosewertes unter 3,1 mmol/l keine Hypoglykämie-adäquaten Symptome beschreiben oder deren Symptome von den Eltern nicht als solche erkannt werden, die aber gerade auf Grund dieses geringen Wertes für eine klinische Hypoglykämie in höchstem Maße prädisponiert sind.

Das IQWiG äußert sich nicht zu einem optimalen Schwellenwert, bemerkt jedoch, dass er zumindest unter 3,9 mmol/l (70 mg/dl) liegen sollte [75].

Der seitens Novo Nordisk gewählte Schwellenwert von 3,1 mmol/l (56 mg/dl) ist daher in besonderem Maße geeignet, klinisch relevante Hypoglykämien zu erfassen und wird dementsprechend auch für die IQWiG Definition angewandt.

Die gesonderte Darstellung nächtlicher Hypoglykämien von 23:00 Uhr bis 7:00 Uhr ist valide, da diese Hypoglykämien zu einem Großteil auf die Wirkung des Basalinsulins zurückzuführen sind. Während Hypoglykämien am Tage auch durch das kurzwirksame Insulin, durch Mahlzeiten, ob eingenommen oder vielleicht einmal vergessen, oder durch körperliche Aktivität beeinflusst werden, sind nächtliche Hypoglykämien in erster Linie ein

Maß für die Sicherheit des Basalinsulins [72]. Das Zeitfenster der nächtlichen Hypoglykämien wurde für die Studien mit Kindern und Jugendlichen gegenüber Studien mit Erwachsenen erweitert, um dem erhöhten Schlafbedarf der Kinder gerecht zu werden. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass es für das Zeitfenster der nächtlichen Hypoglykämien keine offizielle Definition gibt und dieses nach Absprache mit den regulatorischen Behörden gewählt wurde.

Patientenrelevanz: Neben dem Aspekt der Validität ist auch die Frage der Patientenrelevanz bei der Betrachtung der Hypoglykämien zu berücksichtigen.

Eine schwere Hypoglykämie bei Kindern und Jugendlichen definiert die ISPAD als ein Ereignis, das einhergeht mit einem veränderten Geisteszustand, meist zu Koma oder Krämpfen führt und eine parenterale Therapie (mit Glucagon oder Glucose) erforderlich macht [57,83]. Die Patientenrelevanz dieses Ereignisses ist selbsterklärend.

Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien werden durch das IQWiG als für den Patienten belastend und somit patientenrelevant angesehen [17].

Derzeit betrachtet das IQWiG nur symptomatische Hypoglykämien (Tabelle 4-7), da unklar sei, inwieweit asymptomatische Hypoglykämien patientenrelevant sind. Zu symptomatischen Hypoglykämien wird ausgeführt: *„Da symptomatische Hypoglykämien unmittelbar vom Patienten bemerkt werden und ihn belasten können, werden die vom pU definierten symptomatischen Hypoglykämien (schwer/schwerwiegende sowie nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien) als patientenrelevant angesehen“* [31].

Novo Nordisk, im Einklang mit ISPAD und ADA, erachtet asymptomatische Hypoglykämien aus verschiedenen Gründen als patientenrelevant. Bei der asymptomatischen Hypoglykämie zeigen Patienten keine Symptome einer neuroendokrinen Gegenregulierung trotz deutlicher Senkung des Blutzuckerspiegels [57,60,61]. Man spricht von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen („hypoglycaemia unawareness“), d. h. einer Unfähigkeit, die Hypoglykämiesymptome wahrzunehmen. Definitionsgemäß spricht man dann von einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, wenn Patienten trotz anamnestisch bereits aufgetretener symptomatischer Hypoglykämien (d. h. in Kenntnis der Hypoglykämie-typischen Symptome) angeben, einen subnormal erniedrigten Plasmaglucoosespiegel lediglich „manchmal oder nie“ subjektiv zu bemerken. Das Phänomen der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ist keineswegs selten [84,85]. Für diesen Personenkreis ist es besonders wichtig, Hypoglykämien konsequent zu vermeiden [79,86], da sie einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien ausgesetzt sind [85]. Sowohl das Vorliegen einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung als auch die Risikoerhöhung für schwere und schwerwiegende Hypoglykämien in dieser Population sind bei Patienten mit Typ 1 Diabetes häufiger, aber auch bei Typ 2 Diabetes von nicht zu vernachlässigender Bedeutung [85,87]. Es zeigte sich bei Typ 1 Diabetes- und Typ 2 Diabetes-Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung eine deutliche Tendenz zu einer erhöhten Rate an schweren hypoglykämischen Episoden [85]. Frühere und wiederholte Hypoglykämieerfahrungen können auch die Ursache für eine erworbene

Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung und eine Störung der hormonellen Gegenregulationsmechanismen darstellen. Des Weiteren wird die Hypoglykämie-Wahrnehmung und die physiologische Gegenregulation mit fortlaufender Dauer und Anzahl der Hypoglykämien defizient [66,81] und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien 3-6 fach [88]. Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen [26,76-78,84,89]. Zusätzlich wirken sich Hypoglykämien bei Kindern, egal ob symptomatisch oder nicht, schädlich auf die intellektuelle, kognitive und verbale Entwicklung des Gehirns aus [48,49]. Je früher und öfter Hypoglykämien in der Entwicklung auftreten, desto mehr Schäden richten sie im Nervensystem an [48].

Die Erfassung asymptomatischer Hypoglykämien ist besonders bei kleinen Kindern von Bedeutung, da diese selbst bei vorhandenen Symptomen oft nicht in der Lage sind, diese frühzeitig zu erkennen oder entsprechend zu kommunizieren. Zudem sind kleine Kinder bei der Behandlung auf die Hilfe der Eltern angewiesen, für die die Symptome des Kindes unter Umständen noch nicht ersichtlich sind. In Studie NN1250-3561 wurden über die Hälfte aller dokumentierten Hypoglykämien als asymptomatisch dokumentiert [7]; in der Gruppe der 1-5 Jährigen waren es sogar über 67 %. Die Nichtbeachtung der asymptomatischen Ereignisse würde dementsprechend zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse führen.

Betrachtet man diese Aspekte, so wird die Patientenrelevanz der nicht-schweren asymptomatischen Hypoglykämien für Kinder und Jugendliche deutlich.

Wahrscheinliche Hypoglykämien und relative Hypoglykämien werden durch den Patienten bemerkt und als belastend angesehen. Dementsprechend sind sie patientenrelevant, ihre Validität ist jedoch aufgrund der hohen Messungengenauigkeit herabgesetzt.

Vor dem Hintergrund unerkannter Hypoglykämien sind gerade nächtliche hypoglykämische Ereignisse von Bedeutung, da sie während des Schlafs häufig nicht wahrgenommen werden können. So treten ca. 78 % aller Hypoglykämien bei Kindern während der Nacht auf und können zu Krämpfen und Komata bis hin zum Tod, ausgelöst durch Herzrhythmusstörungen („dead-in-bed“-Syndrom), führen [71,72,90,91]. Auch nicht schwere nächtliche Hypoglykämien haben negative Auswirkungen, indem die Patienten am nächsten Tag häufig gereizt und müde sind und sich schlecht konzentrieren können [57]. Zudem beeinflussen auch nächtliche Hypoglykämien die hormonelle Gegenregulation und setzen die Patienten somit erhöhten Risiken für weitere Hypoglykämien aus [66]. Zudem können unbemerkte nächtliche Hypoglykämien die Wahrnehmung für hypoglykämische Ereignisse im Allgemeinen beeinträchtigen [90]. Besonders für die Familien der Kinder mit Diabetes mellitus erzeugen nächtliche Hypoglykämien eine große Angst, da diese eventuell verschlafen werden und für das Kind eine Gefährdung darstellen [57,92]. Hinzu kommt, dass nächtliche Hypoglykämien nicht durch den Glucosewert vor dem Zubettgehen vorhergesagt werden können [57,72]. Dies führt dazu, dass Eltern über Jahre hinweg wiederholt nachts aufstehen müssen, um den Blutzucker des Kindes zu kontrollieren [92].

### Fazit

In Bezug auf Hypoglykämien gibt es unterschiedliche Definitionen und Meinungen über Validität und Patientenrelevanz der einzelnen Kategorien [6,7,31,57,74]. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier drei verschiedene Definitionen von Hypoglykämien aufgeführt. Dabei erachtet Novo Nordisk die von Novo Nordisk aufgestellte Definition aus den genannten Gründen als aussagekräftigste für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung. Die Ergebnisse nach den beiden anderen Definitionen von IQWiG und ISPAD/ADA werden als Sensitivitätsanalysen dargestellt und eventuelle Unterschiede diskutiert und evaluiert.

### Nebenwirkungen – Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Operationalisierung: Als unerwünschtes Ereignis galt jegliches unerwünschte medizinische Vorkommnis unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung, das im *safety analysis set* während der Behandlung auftrat (*treatment emergent adverse events*, TEAE).

Bei einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) handelte es sich um ein bei jeglicher Dosierung aufgetretenes Ereignis mit einer der folgenden Konsequenzen:

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

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

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

Zur Interpretation der Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse wurden jeweils die deskriptiven Werte (Anteil der Patienten mit Ereignis und Raten pro 100 Patientenjahre) herangezogen. Die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse stellen jeweils eine Sammlung aus verschiedenen unerwünschten Ereignissen in unterschiedlichen Organklassen

dar. Um die Sicherheit eines Medikaments zu beurteilen ist von Bedeutung, ob ein Muster oder eine Häufung an Ereignissen in einer bestimmten Organklasse aufgetreten ist. Die Auflistung der einzelnen unerwünschten Ereignisse nach Organklasse ist im Studienbericht zu finden [6,7] Um den Vorgaben des IQWiG zu entsprechen, wurden zusätzlich Analysen zu unadjustierten *crude* (=unadjustierte) Odds Ratios, relative Risiken bzw. Risikodifferenzen berechnet. Diese unadjustierten Effektmaße haben allerdings die Limitation, verzerrt sein zu können.

Validität: Alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden standardmäßig von den Patienten und Prüfern erfasst, unabhängig davon, ob sie in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung standen. Brach ein Patient die Behandlung vorzeitig ab, so wurde der Grund dafür in einem Fragebogen erfasst. Dies ist eine gängige und validierte Methode, um Sicherheitsendpunkte in Studien zu erfassen.

Patientenrelevanz: Die drei Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind Standardendpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit eines Medikaments und sind damit unmittelbar patientenrelevant.

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

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

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

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

---

<sup>5</sup> 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.

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

## Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen

### Änderung im HbA<sub>1c</sub>-Wert

In der Studie NN1250-3561 wurden Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt HbA<sub>1c</sub> auf Basis des *per protocol sets*, des *completer sets* und des *extension trial sets* durchgeführt. Die Analyse der Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes basierend auf dem *completer set* wurde in den statistischen Analyseplan aufgenommen, um die Sensitivität der LOCF-Methode zu testen.

Sämtliche nach der Randomisierung und zu den geplanten Zeiten gemessenen HbA<sub>1c</sub>-Werte wurden zudem, soweit möglich, in einem gemischten linearen Modell mit unstrukturierter Residuenkovarianzmatrix analysiert. Diese Vorgehensweise beruhte auf der Annahme, dass das Fehlen bestimmter Messwerte zufällig ist (*missing at random*, MAR) - gemäß der von Rubin definierten Taxonomie [93]. Die Ergebnisse sollten mit denjenigen verglichen werden, die mittels der LOCF-Methode auf fehlende Daten hin adjustiert wurden. Jegliche ausgeprägte Diskrepanz bezüglich der Behandlungsunterschiede zwischen dem MAR- und LOCF-Ansatz sollte im Studienbericht dokumentiert werden.

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

## Weitere Sensitivitätsanalysen

### Hyperglykämien mit Ketose

Um Hyperglykämien mit Ketose möglichst vollständig darzustellen, wurden zusätzlich Analysen zu Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) dargestellt. Da eine Ketonmessung in der Studie NN1250-3561 gemäß Protokoll erst ab einem Plasmaglukosewert > 14 mmol/l (250 mg/dl) durchgeführt wurde und die Messung nicht für alle Plasmaglukosewerte > 14 mmol/l (250 mg/dl) vorlag, wurden zusätzlich die Ergebnisse von Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 14 mmol/l (250 mg/dl) dargestellt, sowie Hyperglykämien mit Ketonmessung. Des Weiteren wurden nächtliche Hyperglykämien mit Ketose dargestellt.

Um auszuschließen, dass eine in den beiden Behandlungsgruppen unterschiedliche Infektionshäufigkeit zu den beobachteten Unterschieden bei Hyperglykämien mit Ketose führte, wurden die Infektionsraten miteinander verglichen.

### Hypoglykämien

Da es für Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen keine einheitliche Definition gibt, wurden Hypoglykämien zusätzlich zur Novo Nordisk Definition (Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l (56 mg/dl), symptomatisch und asymptomatisch) nach den Definitionen des

IQWiG (schwere und nicht-schwere: Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l (56 mg/dl), symptomatisch) und der ISPAD/ADA (alle symptomatischen unabhängig vom Plasmaglukosewert und asymptomatische mit Plasmaglukosewert < 3,9 mmol/l (70 mg/dl) dargestellt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

#### **A priori geplante Subgruppenanalysen**

In Studie NN1250-3561 waren weder Subgruppenanalysen a priori geplant noch war die Stichprobengröße für solche Analysen geeignet. Der stratifizierte Einschluss der Patienten nach Altersgruppen stellte sicher, dass genügend 1-5 jährige Kinder an der Studie teilnahmen.

### **Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen**

Um im vorliegenden Dossier die geforderten Subgruppeneffekte darzustellen, wurden die Subgruppenanalysen *post hoc* für alle Endpunkte für die im Dossier geforderten Faktoren durchgeführt:

- Altersgruppen (1-5 Jahre, 6-11 Jahre, 12-17 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Europa, Japan, Nordamerika, Südafrika)
- HbA<sub>1c</sub> Ausgangswert (< 8,0 %; ≥ 8,0 %)

Im vorliegenden Dossier wurden zunächst die Interaktionstests pro Endpunkt und Subgruppenmerkmal dargestellt. Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden nur für Endpunkte dargestellt, für die sich zumindest ein Hinweis auf Interaktion zeigte ( $p < 0,20$ ). Sämtliche Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Modul 5 [94].

Die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie NN1250-3561 wird im Wesentlichen durch drei Aspekte erschwert [42]:

**Kein Beweischarakter:** Die Subgruppenanalysen wurden in Studie NN1250-3561 nicht *a priori* geplant und waren nicht Bestandteil des Studienprotokolls. Wenn Subgruppenanalysen bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale *post hoc* stattfinden, können ihre Ergebnisse gemäß IQWiG Methoden nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden [42].

**Multiples Testen:** Insgesamt wurden für Studie NN1250-3561 112 Subgruppenanalysen durchgeführt. Davon zeigten 18 Subgruppen einen Hinweis und 3 Subgruppen Belege für Interaktionen mit dem Behandlungseffekt. Die Belege für Interaktion fanden sich dabei nur nach der Verlängerungsphase. Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht eine recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen bei verschiedenen Definitionen von Hypoglykämien durchgeführt. Diese Definitionen überlappen sich teilweise oder sogar ganz, wodurch ein zufällig signifikantes Ergebnis mehrfach in Erscheinung treten kann. Insgesamt wurden aus Studie NN1250-3561 keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen abgeleitet.

**Geringe Power:** Die Studie NN1250-3561 wurde mit 350 Teilnehmern darauf ausgelegt, die Nicht-Unterlegenheit bezüglich des primären Endpunkts, der Veränderung im HbA<sub>1c</sub>-Wert zu zeigen. Somit erreichen die Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das inferenzstatistische Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sollten unter Beachtung der drei oben angesprochenen Aspekte in Bewertungen einfließen und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren [42].

Der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen muss gemäß IQWiG Vorgaben anhand eines adäquaten Homogenitäts- bzw. Interaktionstests vorgenommen werden. Der Befund, dass in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde, in einer anderen aber nicht, kann (inferenzstatistisch) nicht als das Vorliegen eines Subgruppeneffekt interpretiert werden [42]. Voraussetzung für einen Hinweis bzw. Beleg auf unterschiedliche Subgruppeneffekte war im vorliegenden Dossier eine statistische Interaktion mit  $p < 0,20$  bzw.  $p < 0,05$ . Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse wurden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere

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

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

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

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

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

dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

---

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

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie      | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) | Studiendauer                               | Therapiearme                |
|-------------|----------------------------|-------------------|--|--|-----------------------------|
| NN1250-1995 | nein                       | ja                | abgeschlossen                              | 7 Tage                                     | IDeg<br>IGlar               |
| NN1250-3561 | ja                         | ja                | abgeschlossen                              | 26 Wochen mit<br>26 Wochen<br>Verlängerung | IDeg+IAsp<br>IDet+IAsp      |
| NN5401-1982 | nein                       | ja                | abgeschlossen                              | 3 Tage                                     | IDeg/IAsp                   |
| NN5401-3816 | nein                       | ja                | abgeschlossen                              | 16 Wochen                                  | IDet+IAsp<br>IDeg/IAsp+IAsp |

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

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

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 12.01.2015 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie        |
|--------------------|--|
| NN1250-1995        | Verletzt Einschlusskriterium Studiendauer $\geq$ 26 Wochen |
| NN5401-1982        | Verletzt Einschlusskriterium Studiendauer $\geq$ 26 Wochen |
| NN5401-3816        | Verletzt Einschlusskriterium Studiendauer $\geq$ 26 Wochen |

#### 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.*

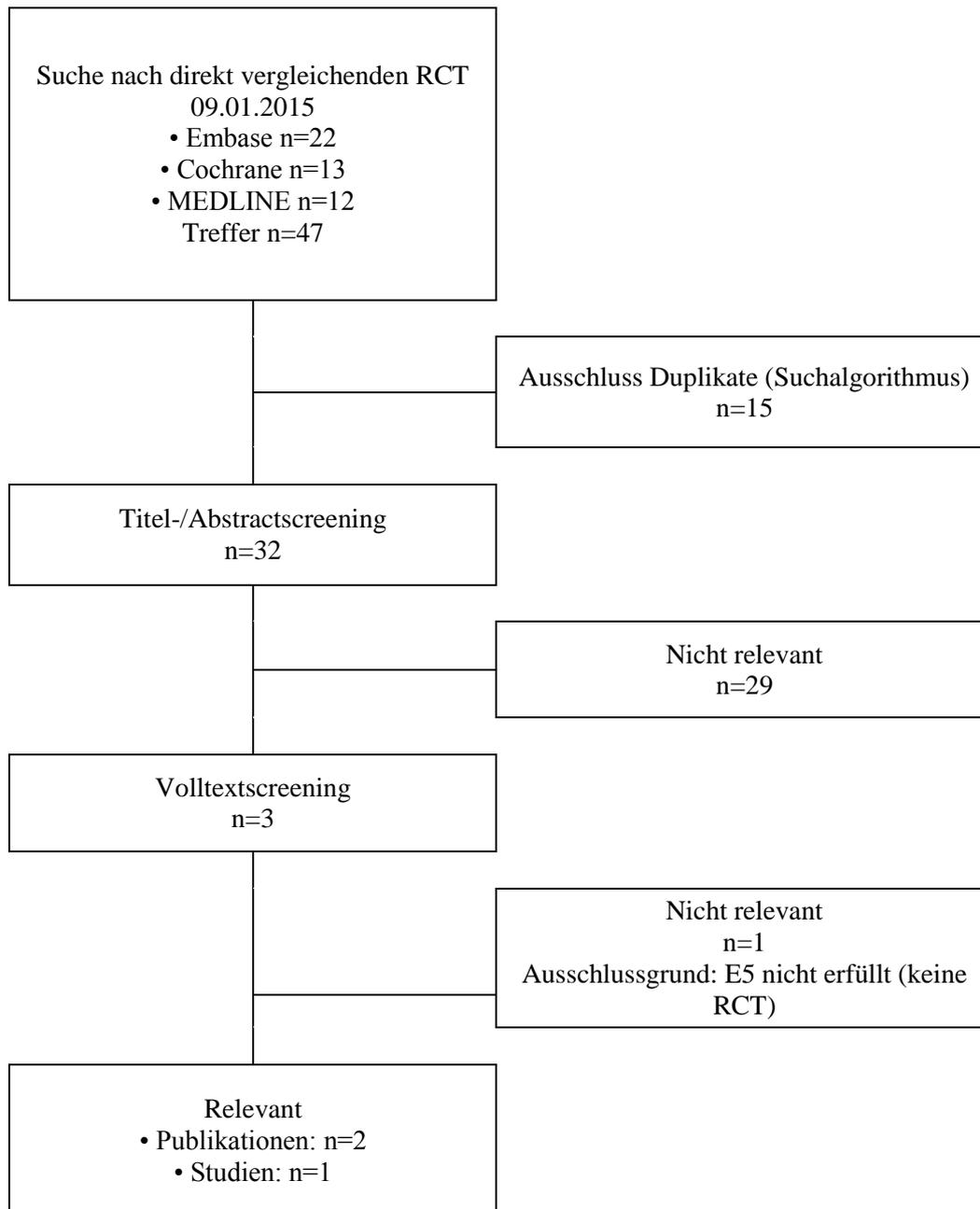


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Literaturrecherche wurden zwei Abstracts zu Kongresspräsentationen der Studie NN1250-3561 identifiziert. Diese lieferten über den Studienbericht hinaus keine zusätzliche Evidenz. Nach Durchführung der bibliografischen Literaturrecherche wurde am 12. Februar 2015 die Publikation zur Studie veröffentlicht [95]. Diese wurde der Vollständigkeit halber ebenfalls gelistet, ist aber entsprechend noch nicht durch die Literaturrecherche identifiziert worden.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters<br>und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der<br>Studien des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers<br>enthalten<br>(ja/nein) | Studie durch<br>bibliografische<br>Literaturrecherche<br>identifiziert<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) |
|--|---|--|---|---|
| NN1250-3561  | clinicaltrials.gov [96]<br>EU CTR [97]<br>WHO ICTRP [98]<br>PharmnetBund [99]             | ja   | ja  | abgeschlossen   |
| EU CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization<br>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. |   |  |   |   |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Das Update der Literaturrecherche erfolgte am 09. Januar 2015. Das Update der Studienregisterrecherche wurde am 12. Januar durchgeführt. Dementsprechend bilden die angegebenen Informationen mindestens den Stand vom 09. Januar 2015 ab.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

*einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Studienkategorie   |  |                             | verfügbare Quellen <sup>a</sup>     |   |                                  |
|---|--|--|-----------------------------|-------------------------------------|---|----------------------------------|
|   | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels<br>(ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup><br>(ja/nein) | Studie Dritter<br>(ja/nein) | Studienbericht<br>(ja/nein [Zitat]) | Registereintrag <sup>c</sup><br>(ja/nein [Zitat]) | Publikation<br>(ja/nein [Zitat]) |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>   |  |  |                             |                                     |   |                                  |
| NN1250-3561   | ja   | ja   | nein                        | ja [6,7]                            | ja [96-99]  | ja [95,100,101]                  |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> |  |  |                             |                                     |   |                                  |

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

| Studie  | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika,<br>z. B. Schweregrad>   | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | Studiendauer<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>          | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung   | Primärer Endpunkt; patientenrelevante<br>sekundäre Endpunkte  |
|---|--|--|---|---|---|---|
| NN1250-3561   | RCT, offen,<br>parallel,<br>multizentrisch,<br><i>Treat-to-Target</i>                              | Männliche oder<br>weibliche<br>Jugendliche und<br>Kinder im Alter<br>von 1 bis<br><18 Jahren mit<br>Typ 1 Diabetes | IDeg + IAsp<br>(n=174)<br>IDet + IAsp<br>(n=176)            | Behandlung:<br>26 Wochen<br>Optionale<br>Verlängerungsphase:<br>26 Wochen | Bulgarien,<br>Finnland,<br>Frankreich,<br>Deutschland,<br>Italien, Japan,<br>Niederlande,<br>Mazedonien,<br>Russland,<br>Südafrika, UK,<br>USA 16/01/2012<br>- 08/02/2013 | <b>Patientenrelevante Endpunkte:</b><br><u>Primärer Endpunkt:</u><br><ul style="list-style-type: none"> <li>HbA<sub>1c</sub>-Änderung von Ausgangswert zu Woche 26 und 52</li> </ul> <u>Sicherheitsendpunkte:</u><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglykämien während 26 und 52 Wochen nach Novo Nordisk Definition <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestätigte <ul style="list-style-type: none"> <li>nach Woche 16</li> <li>nächtliche</li> </ul> </li> <li>Nicht-schwere</li> <li>Schwere</li> </ul> </li> <li>Hyperglykämien mit Ketose während 26 und 52 Wochen</li> <li>UE während 26 und 52 Wochen</li> <li>SUE während 26 und 52 Wochen</li> <li>Therapieabbrüche aufgrund von UE während 26 und 52 Wochen</li> <li>Todesfälle nach 26 und 52 Wochen</li> </ul> |
| HbA <sub>1c</sub> : Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec, IDet: Insulin detemir; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ISPAD: <i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i> ; RCT: <i>Randomized controlled trial</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis |  |  |   |   |   |   |

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

| Studie  | Gruppe 1  | Kontrollgruppe   | Titrationsschema   |             |               |               |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
|---|---|--|--|-------------|---------------|---------------|--------|-------------|------------|---------------|--------|-------|----------|---------|---------|-----------|---------|-------|--------|----------|---------|------|-------|-----------|---------|----|-------|--------|-------|------|-------|
| NN1250-3561   | IDeg OD <sup>1</sup><br>+<br>IAsp (Bolus) vor den Hauptmahlzeiten (2-4 mal täglich) | IDet OD oder BID <sup>2</sup> gemäß lokaler Fachinformation + IAsp (Bolus) vor den Hauptmahlzeiten (2-4 mal täglich) | <u>Titration des Basalinsulins</u><br>Einmal wöchentlich gemäß dem niedrigsten, vor dem Frühstück <sup>3</sup> gemessenen SMPG innerhalb von drei Tagen:   |             |               |               |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
|   |   |  | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis</th> <th>&lt; 5 E</th> <th>5-15 E</th> <th>&gt; 15 E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PG (mmol/l)</td> <td>PG (mg/dl)</td> <td colspan="2">Anpassung (E)</td> </tr> <tr> <td>&lt; 5,0</td> <td>&lt; 90</td> <td>-0,5</td> <td>-1 -2</td> </tr> <tr> <td>5,0-8,0</td> <td>90-145</td> <td>0</td> <td>0 0</td> </tr> <tr> <td>8,1-10,0</td> <td>146-180</td> <td>+0,5</td> <td>+1 +2</td> </tr> <tr> <td>10,1-15,0</td> <td>181-270</td> <td>+1</td> <td>+2 +4</td> </tr> <tr> <td>&gt; 15,0</td> <td>&gt; 270</td> <td>+1,5</td> <td>+3 +6</td> </tr> </tbody> </table> | Dosis       | < 5 E         | 5-15 E        | > 15 E | PG (mmol/l) | PG (mg/dl) | Anpassung (E) |        | < 5,0 | < 90     | -0,5    | -1 -2   | 5,0-8,0   | 90-145  | 0     | 0 0    | 8,1-10,0 | 146-180 | +0,5 | +1 +2 | 10,1-15,0 | 181-270 | +1 | +2 +4 | > 15,0 | > 270 | +1,5 | +3 +6 |
|   |   |  | Dosis  | < 5 E       | 5-15 E        | > 15 E        |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
|   |   |  | PG (mmol/l)  | PG (mg/dl)  | Anpassung (E) |               |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
|   |   |  | < 5,0  | < 90        | -0,5          | -1 -2         |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
|   |   |  | 5,0-8,0  | 90-145      | 0             | 0 0           |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
|   |   |  | 8,1-10,0   | 146-180     | +0,5          | +1 +2         |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
|   |   |  | 10,1-15,0  | 181-270     | +1            | +2 +4         |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
|   |   |  | > 15,0   | > 270       | +1,5          | +3 +6         |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
|   |   |  | <u>Titration des Bolusinsulins</u><br>Auf Basis der Kohlehydratzählung oder einmal wöchentlich gemäß dem niedrigsten von drei, vor der nächsten Mahlzeit und dem Zubettgehen gemessenen SMPG innerhalb von drei Tagen:   |             |               |               |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis</th> <th>≤ 5 E</th> <th>&gt; 5 E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PG (mmol/l)</td> <td>PG (mg/dl)</td> <td>Anpassung (E)</td> </tr> <tr> <td>&lt; 5,0</td> <td>&lt; 90</td> <td>-1 -2</td> </tr> <tr> <td>5,0-8,0</td> <td>90-145</td> <td>0 0</td> </tr> <tr> <td>8,1-10,0</td> <td>146-180</td> <td>+0,5 +1</td> </tr> <tr> <td>10,1-15,0</td> <td>181-270</td> <td>+1 +2</td> </tr> <tr> <td>&gt; 15,0</td> <td>&gt; 270</td> <td>+1,5 +3</td> </tr> </tbody> </table> | Dosis   | ≤ 5 E  | > 5 E  | PG (mmol/l) | PG (mg/dl)    | Anpassung (E) | < 5,0  | < 90        | -1 -2      | 5,0-8,0       | 90-145 | 0 0   | 8,1-10,0 | 146-180 | +0,5 +1 | 10,1-15,0 | 181-270 | +1 +2 | > 15,0 | > 270    | +1,5 +3 |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
| Dosis   | ≤ 5 E   | > 5 E  |  |             |               |               |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
| PG (mmol/l)   | PG (mg/dl)  | Anpassung (E)  |  |             |               |               |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
| < 5,0   | < 90  | -1 -2  |  |             |               |               |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
| 5,0-8,0   | 90-145  | 0 0  |  |             |               |               |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
| 8,1-10,0  | 146-180   | +0,5 +1  |  |             |               |               |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
| 10,1-15,0   | 181-270   | +1 +2  |  |             |               |               |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
| > 15,0  | > 270   | +1,5 +3  |  |             |               |               |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |
| <p>BID: Zweimal täglich; E: Einheiten; IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec, IDet: Insulin detemir; OD: Einmal täglich; PG: Plasmaglucoese; SMPG: Selbstmessung der Plasmaglucoese</p> <p>1: Ungefähr zur selben Tageszeit</p> <p>2: Bei Patienten mit IDet BID-Regimen zum Frühstück und entweder zum Abendessen oder beim Zubettgehen</p> <p>3: Bei Patienten mit IDet BID-Regimen vor dem Abendessen</p>   |   |  |  |             |               |               |        |             |            |               |        |       |          |         |         |           |         |       |        |          |         |      |       |           |         |    |       |        |       |      |       |

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen von Studie NN1250-3561 (Soziodemografische Charakteristika)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|  | <b>IDeg + IAsp</b><br><b>FAS/Extension</b><br><b>N=174/N=152</b> | <b>IDet + IAsp</b><br><b>FAS/Extension</b><br><b>N=176/N=128</b> |
|--|--|--|
| <b>Geschlecht (n [%])</b>  |  |  |
| Weiblich   | 78 (44,8) / 63 (41,4)  | 78 (44,3) / 58 (45,3)  |
| Männlich   | 96 (55,2) / 89 (58,6)  | 98 (55,7) / 70 (54,7)  |
| <b>Alter (n [%])</b>   |  |  |
| Jugendliche (12-17 Jahre)  | 61 (35,1) / 53 (34,9)  | 66 (37,5) / 29 (22,7)  |
| Kinder (6-11 Jahre)  | 70 (40,2) / 63 (41,4)  | 68 (38,6) / 51 (39,8)  |
| Kinder (1-5 Jahre)   | 43 (24,7) / 36 (23,7)  | 42 (23,9) / 48 (37,5)  |
| <b>Geografische Region (n [%])</b>   |  |  |
| Bulgarien  | 14 (8,0)   | 16 (9,1)   |
| Finnland   | 9 (5,2)  | 7 (4,0)  |
| Frankreich   | 2 (1,1)  | 7 (4,0)  |
| Deutschland  | 7 (4,0)  | 7 (4,0)  |
| Italien  | 7 (4,0)  | 8 (4,5)  |
| Japan  | 23 (13,2)  | 32 (18,2)  |
| Niederlande  | 11 (6,3)   | 5 (2,8)  |
| Mazedonien   | 8 (4,6)  | 8 (4,5)  |
| Russland   | 23 (13,2)  | 28 (15,9)  |
| Südafrika  | 5 (2,9)  | 7 (4,0)  |
| UK   | 8 (4,6)  | 7 (4,0)  |
| USA  | 57 (32,8)  | 44 (25,0)  |
| <b>Ethnische Zugehörigkeit (n [%])</b>   |  |  |
| Asiatisch, nicht indisch   | 23 (13,2) / 22 (14,5)  | 32 (18,2) / 21 (16,4)  |
| Schwarz oder afroamerikanisch  | 5 (2,9) / 4 (2,6)  | 5 (2,8) / 4 (3,1)  |
| Weiß   | 136 (78,2) / 119 (78,3)  | 125 (71,0) / 98 (76,6)   |
| Andere   | 8 (4,6) / 7 (4,6)  | 7 (4,0) / 5 (3,9)  |
| Nicht zugeordnet   | 2 (1,1) / 0 (0,0)  | 7 (4,0) / 0 (0,0)  |
| <b>Ethnizität (n [%])</b>  |  |  |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch   | 7 (4,0) / 7 (4,6)  | 3 (1,7) / 3 (2,3)  |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch   | 167 (96,0) / 145 (95,4)  | 173 (98,3) / 125 (97,7)  |
| FAS: <i>Full analysis set</i> ; IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; UK: Vereinigtes |  |  |

|   | <b>IDeg + IAsp</b><br><b>FAS/Extension</b><br><b>N=174/N=152</b> | <b>IDet + IAsp</b><br><b>FAS/Extension</b><br><b>N=176/N=128</b> |
|---|--|--|
| Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika |  |  |

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen von Studie NN1250-3561 (klinische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|   | <b>IDeg + IAsp</b><br><b>FAS/Extension</b><br><b>N=174</b> | <b>IDet + IAsp</b><br><b>FAS/Extension</b><br><b>N=176</b> |
|---|--|--|
| <b>Alter (Jahre)</b>                      |  |  |
| Mittelwert (SD)                           | 10,0 (4,4) / 10,1 (4,3)                                    | 10,0 (4,4) / 10,1 (4,4)                                    |
| Median                                    | 10,2   | 10,3   |
| Min–Max                                   | 1,5-18,4 <sup>1</sup>                                      | 1,8-17,7   |
| <b>Körpergröße (m)</b>                    |  |  |
| Mittelwert (SD)                           | 1,37 (0,25)  | 1,38 (0,25)  |
| Median                                    | 1,39   | 1,38   |
| Min–Max                                   | 0,80-1,86  | 0,82-1,89  |
| <b>Körpergewicht (kg)</b>                 |  |  |
| Mittelwert (SD)                           | 38,0 (18,7) / 38,2 (18,8)                                  | 37,8 (18,9) / 37,6 (18,5)                                  |
| Median                                    | 35,0   | 32,7   |
| Min–Max                                   | 11,2-102,2   | 10,8-95,3  |
| <b>Body-Mass-Index (kg/m<sup>2</sup>)</b> |  |  |
| Mittelwert (SD)                           | 18,7 (3,6) / 18,7 (3,7)                                    | 18,5 (3,6) / 18,4 (3,4)                                    |
| Median                                    | 17,9   | 17,4   |
| Min–Max                                   | 12,9-34,5  | 10,0-30,4  |
| <b>Diabetesdauer (Jahre)</b>              |  |  |
| Mittelwert (SD)                           | 3,9 (3,6) / 4,0 (3,6)                                      | 4,0 (3,4) / 4,1 (3,6)                                      |
| Median                                    | 2,5  | 2,9  |
| Min–Max                                   | 0,3-15,8   | 0,0-15,0   |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>               |  |  |
| Mittelwert (SD)                           | 8,2 (1,1) / 8,2 (1,1)                                      | 8,0 (1,1) / 8,0 (1,1)                                      |
| Median                                    | 8,2  | 8,0  |
| Min–Max                                   | 5,5-10,7   | 5,4-11,1   |

|  | <b>IDeg + IAsp</b><br><b>FAS/Extension</b><br><b>N=174</b> | <b>IDet + IAsp</b><br><b>FAS/Extension</b><br><b>N=176</b> |
|--|--|--|
| <b>NPG (mmol/l)</b>  |  |  |
| Mittelwert (SD)  | 9,0 (5,2) / 9,1 (5,3)                                      | 8,4 (4,9) / 8,1 (4,8)                                      |
| Median   | 8,4  | 7,6  |
| Min–Max  | 0,8-34,4   | 0,4-25,6   |
| <b>NPG (mg/dl)</b>   |  |  |
| Mittelwert (SD)  | 162,1 (94,4) / 163,2 (94,8)                                | 151,0 (87,7) / 145,9 (86,7)                                |
| Median   | 152,1  | 137,5  |
| Min–Max  | 14,1-620,0   | 7,0-462,0  |
| <p>FAS: <i>Full analysis set</i>; HbA<sub>1c</sub>: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; NPG: Nüchternplasmaglucoese; SD: Standardabweichung</p> <p>1: Alle Patienten waren beim Screening zwischen 1 bis &lt; 18 Jahre alt.</p> |  |  |

Tabelle 4-16: Insulinmedikation zum Zeitpunkt des Screenings in Studie NN1250-3561

|   | <b>IDeg + IAsp</b><br><b>N=174</b> | <b>IDet + IAsp</b><br><b>N=176</b> |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Basalinsulin</b>   | <b>169 (97,1)</b>                  | <b>168 (95,5)</b>                  |
| IDet  | 82 (47,1)                          | 80 (45,5)                          |
| IDet + NPH Insulin  | 3 (1,7)                            | 3 (1,7)                            |
| IGlar   | 70 (40,2)                          | 75 (42,6)                          |
| IGlar + NPH Insulin   | 1 (0,6)                            | 1 (0,6)                            |
| NPH Insulin   | 13 (7,5)                           | 9 (5,1)                            |
| <b>Bolusinsulin</b>   | <b>172 (98,9)</b>                  | <b>170 (96,6)</b>                  |
| Humaninsulin  | 14 (8,0)                           | 14 (8,0)                           |
| Humaninsulin + IAsp   | 8 (4,6)                            | 1 (0,6)                            |
| Humaninsulin + Insulin Lispro   | 1 (0,6)                            | 0 (0,0)                            |
| IAsp  | 107 (61,5)                         | 120 (68,2)                         |
| IAsp + Insulinglulisin  | 0 (0,0)                            | 2 (1,1)                            |
| Insulinglulisin   | 2 (1,1)                            | 4 (2,3)                            |
| Insulin Lispro  | 40 (23,0)                          | 29 (16,5)                          |
| <b>Premix Insulin</b>   | <b>6 (3,4)</b>                     | <b>8 (4,5)</b>                     |
| Biphasisches Humaninsulin   | 3 (1,7)                            | 3 (1,7)                            |
| Biphasisches IAsp   | 2 (1,1)                            | 3 (1,7)                            |
| Lispro Mix  | 1 (0,6)                            | 2 (1,1)                            |
| IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; IGlar: Insulin glargin; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn |                                    |                                    |
| 1: Alle Patienten waren beim Screening zwischen 1 bis < 18 Jahre alt.   |                                    |                                    |

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

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

An der Studie NN1250-3561 nahmen Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes im Alter zwischen 1 bis < 18 Jahren teil. Der mittlere HbA<sub>1c</sub> Wert betrug 8,1 % (Spannweite: 5,1-11,1 %) (Tabelle 4-15). Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer war männlich (55,4 %). Die meisten Teilnehmer kamen aus den USA (29 %), aus Japan (16 %) oder aus Russland (15 %). Die häufigste ethnische Ausprägung war „weiß“ (75 %), die zweithäufigste war „asiatisch aber nicht indisch“ (16 %). Nur wenig Studienteilnehmer waren hispanischer oder latein-amerikanischer Abstammung (12,9 %). Insgesamt sind die Studienteilnehmer der Behandlungsarme vergleichbar in Bezug auf sozio-demografische Charakteristika.

In der Gruppe der Kinder im Alter zwischen 1-5 Jahren waren im Insulin degludec Arm etwas mehr Jungen (n=23, 53,5 %) und im Insulin detemir Arm etwas mehr Mädchen (n=25, 59,5 %). In den beiden anderen Altersgruppen gab es keine erkennbaren Unterschiede bezüglich der sozio-demografischen Charakteristika.

In Bezug auf klinische Charakteristika war der mittlere (SD) HbA<sub>1c</sub> im Insulin degludec Arm etwas höher, als im Insulin detemir Arm: 8,2 (1,1) % vs. 8,0 (1,1) % (Tabelle 4-15). Der mittlere (SD) NPG-Wert in der Insulin degludec Gruppe war ebenfalls höher als in der Insulin detemir Gruppe: 162,1 (94,4) mg/dl vs. 151,0 (87,7) mg/dl.

Kinder im Alter von 1-5 Jahren waren in beiden Behandlungsarmen in Bezug auf klinische Charakteristika vergleichbar. Bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren war der mittlere (SD) NPG-Wert im Insulin degludec Arm etwas höher als im Insulin detemir Arm: 9,3 (4,1) mmol/l vs. 8,2 (5,0) mmol/l (168 (74) mg/dl vs. 148 (90) mg/dl).

Bei Jugendlichen im Alter von 12-18 Jahren war der mittlere (SD) HbA<sub>1c</sub>-Wert im Insulin degludec Arm etwas höher als im Insulin detemir Arm: 8,3 (1,1) % vs. 8,0 (1,1) %. Der mittlere (SD) NPG-Wert war ebenfalls im Insulin degludec Arm höher als im Insulin detemir Arm: 8,5 (5,8) mmol/l vs. 8,1 (4,6) mmol/l (153 (105) mg/dl vs. 146 (83) mg/dl). Die mittlere (SD) Diabetesdauer war im Insulin degludec Arm etwas länger als im Insulin detemir Arm: 6,4 (4,3) Jahre vs. 5,7 (4,2) Jahre. Ferner waren die Behandlungsarme in Bezug auf klinische Charakteristika vergleichbar.

Die Charakteristika wurden etwa eine Woche nach der Randomisierung bei Visite 2 aufgenommen. Aus diesem Grund liegen einige Maximalwerte, wie etwa beim Alter und dem HbA<sub>1c</sub> über den erlaubten Einschlusskriterien.

Beim Screening waren die meisten Patienten (n=335, 95,7 %) auf ein Basal-Bolus Regime eingestellt und 5 (1,4 %) Patienten auf ein Basal-Bolus+Premix Regime. Andere Regimen wie z.B. Basal, Bolus, Premix alleine oder Premix in Kombination mit Basal oder Bolus wurden von 15 (4,3 %) Patienten genutzt. Ein anderes Regime konnte auch eine Insulinpumpe sein.

Die verwendeten Insuline sind in Tabelle 4-16 dargestellt. In beiden Armen (Insulin degludec und Insulin detemir) war Insulin detemir das am häufigsten verwendete Basalinsulin (n=85, 48,9 % vs. n=83, 47,2 %). Insulin glargin wurde am zweithäufigsten verwendet (n=71, 40,8 % vs. n=76, 43,2 %). Insulin aspart war das am häufigsten verwendete Bolusinsulin (n=107, 61,5 %).

Die Behandlungsarme waren im Hinblick auf das Insulinregimen beim Screening ausgeglichen.

Patienten, die an der freiwilligen Verlängerungsphase teilnahmen (*extension*-Population), waren vergleichbar mit allen randomisierten Patienten (*full analysis set*-Population) in sozio-demografischen und klinischen Charakteristika. (Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15. Im Insulin detemir Arm hatten Patienten der *extension*-Population einen etwas niedrigeren mittleren NPG-Wert als Patienten der *full analysis set*-Population (8,1 mmol/l;  $\pm 4,8$  vs. 8,4 mmol/l;

$\pm 4,9$  (145,9 mg/dl;  $\pm 86,7$  vs. 151,0 mg/dl;  $\pm 87,7$ )). Im Insulin degludec Arm waren die NPG-Werte zwischen der *extension*-Population und der *full analysis set*-Population vergleichbar (9,1 mmol/l;  $\pm 5,3$  vs. 9,0 mmol/l;  $\pm 5,2$  (163,2 mg/dl;  $\pm 94,8$  % vs. 162,1 mg/dl;  $\pm 94,4$ )).

Die Studienpopulation bestand aus Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis < 18 Jahren. Davon waren 74,6 % (261/350) der Patienten weiß. Somit entspricht die Studienpopulation bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit zu einem Großteil dem deutschen Versorgungskontext. Mit einem Anteil von 66,3 % (232/350) Europäern und Nordamerikanern in der eingeschlossenen Studie ist auch hinsichtlich der regionalen Herkunft der Patienten eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Nachträglich wurde geprüft, ob und wie viele der eingeschlossenen Patienten eine Behandlung bzw. Vorbehandlung gemäß der deutschen Fachinformationen erhalten haben. Dabei wurde berücksichtigt, dass gemäß Fachinformation die Insuline Insulin aspart [39], Insulin detemir [38] und Insulin glargin [102] in Deutschland bei Kindern ab 2 Jahren, Insulinglulisin [103] bei Kindern ab 6 Jahren und NovoMix [104] bei Kindern ab 10 Jahren angewendet werden können. Das Mischinsulin Human Mixtard ist in Deutschland nicht erhältlich. Insgesamt entsprach die Behandlung bei fünf Patienten nicht der deutschen Anwendung [105]. Dementsprechend war der Anteil der Patienten in der Studie, die gemäß dem deutschen Versorgungskontext behandelt wurden, bei 98,6 % (345/350).

#### **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 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                           | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|----------------------------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|                                  |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| NN1250-3561 (Hauptstudie)        | ja  | ja                              | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      | niedrig                               |
| NN1250-3561 (Verlängerungsphase) | ja  | ja                              | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      | hoch                                  |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es handelt sich bei der Studie NN1250-3561 um eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische *Treat-to-Target*-Studie. An die 26-wöchige Behandlungsphase schloss sich eine optionale 26-wöchige Verlängerungsphase an.

Das offene Studiendesign ist der Tatsache geschuldet, dass die Verabreichung des gewählten Komparators Insulin detemir nicht angemessen verblindet werden konnte, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterschiedlich waren. Ein verblindetes Design wäre nur durch die folgenden beiden Ansätze anwendbar gewesen: die erste Möglichkeit wäre ein *double-dummy*-Prinzip, welches jedoch bedeutet hätte, dass sich die Patienten die doppelte Anzahl an Spritzen für das lang wirkende Insulin (je Dosierungszeitpunkt eine Injektion mit dem Pen von Insulin degludec/Insulin detemir sowie eine Injektion Placebo) hätten verabreichen müssen. Zusätzlich wäre durch das *double-dummy*-Prinzip die Komplexität des Studiendesigns erhöht worden, was zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen hätte führen können. Eine andere Möglichkeit der Verblindung wäre der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) gewesen und die Verwendung von Einmal-Insulinspritzen zur Applikation des Basalinsulins. Diese Applikationsform spielt in Europa [106] und vor allem in Deutschland [107] aufgrund der damit verbundenen Dosiergenauigkeiten und der schlechteren Handhabbarkeit keine Rolle mehr. In Deutschland nutzen 96 % der Insulinpatienten einen Pen [108-110]. Eine Verblindung über Verwendung von Einmalspritzen hätte somit zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können. Durch das *open-label* Design ist jedoch ein *Recall bias* möglich, da Patienten bzw. deren Eltern neuen Medikamenten skeptischer gegenüberstehen als bereits etablierten Medikamenten. Zudem erhielten > 45 % der Kinder und Jugendlichen vor Beginn der Studie bereits Insulin detemir und mussten für den Insulin detemir Arm nicht auf ein anderes Insulin umgestellt werden. Eine Umstellung auf ein anderes Insulin, für das zudem zum Zeitpunkt der Studie in dieser Population noch wenige Erfahrungswerte vorlagen, geht in der Einstellungsphase nicht ohne Risiko einher. Ein

solches Risiko bestand für > 45 % der Patienten im Insulin detemir nicht, weswegen diese Patienten in der Einstellungsphase einen Vorteil besaßen.

Die Gruppenzuteilung erfolgte zu Beginn der Studie verdeckt mithilfe eines interaktiven Sprachdialog- oder Internet-basierten Systems (*Interactive Voice or Web Response System, IVRS/TWRS*). Die Studienpopulation der Studie NN1250-3561 wurde im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme aufgeteilt. Die Berichterstattung der Hauptstudie wird als ergebnisunabhängig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend werden die Verzerrungspotenziale der Hauptstudie NN1250-3561 daher als niedrig eingestuft.

In der 26-wöchigen Verlängerungsphase zur Beurteilung der Langzeitsicherheit war die Teilnahme freiwillig. Die Verlängerungsphase diente der Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten. Es war den Patienten nach der randomisierten Phase freigestellt, die zugeteilte Behandlung weiterzuführen oder die Studie und die Behandlung zu beenden. Wegen hoher Zufriedenheit mit Insulin degludec, führten mehr Patienten aus diesem Studienarm die Studie weiter als mit Insulin detemir. Die Patienten wurden nicht neu randomisiert und somit war eine adäquate Randomisierung zwischen den Studienarmen nicht mehr gewährleistet. Die IQWiG/G-BA Kriterien für ein hohes Verzerrungspotential anwendend, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase formal ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dennoch sind die Daten der Verlängerungsphase aus medizinischer/klinischer Sicht als hoch-valide in der Erhebung der Langzeit-Sicherheits und Effektivitätsdaten anzusehen und werden im Dossier dargestellt.

#### **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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                              | Mortalität | Morbidität        |                            | Unerwünschte Wirkung |                         | Lebensqualität |
|-------------------------------------|------------|-------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|----------------|
|                                     |            | HbA <sub>1c</sub> | Hyper-glykämien mit Ketose | Hypoglykämien        | Unerwünschte Ereignisse |                |
| NN1250-3561<br>(Hauptstudie)        | ja         | ja                | ja                         | ja                   | ja                      | nein           |
| NN1250-3561<br>(Verlängerungsphase) | ja         | ja                | ja                         | ja                   | ja                      | nein           |

Folgende detaillierte Auflistung aller Endpunkte gibt eine genauere Übersicht zu den in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Ergebnissen:

- Gesamtmortalität
- Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes
- Änderung des NPG-Wertes
- Hyperglykämien mit Ketose
- Gemeinsame Betrachtung Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und Hyperglykämien mit Ketose
- Hypoglykämien
  - Nach Novo Nordisk Definition
    - Bestätigte Hypoglykämie
      - nach Woche 16
      - nächtliche Hypoglykämie
    - Schwere Hypoglykämie
    - Nicht-schwere Hypoglykämie
  - Nach IQWiG Definition
    - Schwere Hypoglykämie
      - nach Woche 16
      - nächtliche Hypoglykämie
    - Nicht-schwere Hypoglykämie
      - nach Woche 16
      - nächtliche Hypoglykämie
  - Nach ISPAD Definition
    - Bestätigte Hypoglykämie

- nach Woche 16
- nächtliche Hypoglykämie
  - Schwere Hypoglykämie
  - Nicht-schwere Hypoglykämie
- Gemeinsame Betrachtung Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und Hypoglykämien
- Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Berichterstattung der Ergebnisse erfolgt anhand dieser Endpunktstruktur.

#### 4.3.1.3.1 Ergebnisse der Endpunkte aus RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtmortalität

| Studie      | Operationalisierung  |
|-------------|--|
| NN1250-3561 | Gesamtrate der Todesfälle zwischen <i>baseline</i> und Woche 52<br>Die Angaben basieren auf dem <i>safety analysis set</i> . |

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| NN1250-3561 (Hauptstudie)   | niedrig                               | nein                        | ja*                                 | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| NN1250-3561 (Verlängerungsphase)  | niedrig                               | nein                        | ja*                                 | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| *Die Gesamtrate der Todesfälle als „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ wird standardmäßig auf Basis des <i>safety analysis sets</i> ausgewertet. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtmortalität wird für die Studie NN1250-3561 als niedrig angesehen. Die Gesamtrate der Todesfälle als „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ wird standardmäßig auf Basis des *safety analysis sets* ausgewertet. Die Studie wurde mit offenem Design durchgeführt, da eine Verblindung entweder ein *double-dummy*-Design oder aber einen Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) erfordert hätte. Ersteres hätte eine höhere Belastung für jeden Patienten aufgrund doppelter Spritzenanzahl bedeutet, und Letzteres die Verwendung von Einmal-Insulinspritzen zur Applikation des Basalinsulins, die jedoch eine in Deutschland unübliche Methode darstellt [107]. Die Verblindung der Endpunkterheber war daher nicht gegeben. Für den Endpunkt

Gesamtmortalität ist dadurch kein erhöhtes Verzerrungspotenzial zu erwarten. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, ferner sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

*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.*

In der Studie NN1250-3561 traten keine Todesfälle auf.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für das Anwendungsgebiet E nur eine Studie identifiziert wurde.

**4.3.1.3.1.2 Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes– RCT**

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (%)

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| NN1250-3561   | <p><u>Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes</u><br/>           Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (%) von <i>baseline</i> bis Woche 26 bzw. 52.<br/>           Basierend auf dem FAS wurde für den Endpunkt HbA<sub>1c</sub> die mittlere Veränderung nach Woche 26 bzw. 52 anhand eines ANOVA-Modells analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch die Mittelwertdifferenz inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert.<br/>           Die für die Ermittlung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gesammelten Blutproben wurden in einem Zentrallabor mit der Biorad HPLC Methode analysiert ([6,7], Appendix 6.1.10). Die HbA<sub>1c</sub>-Proben wurden zu den Visiten 1, 2, 14, 28, 42 und 56 entnommen.</p> <p><u>Änderung des NPG-Wertes</u><br/>           Änderung des NPG-Wertes (mmol/l und mg/dl) von <i>baseline</i> bis Woche 26 bzw. 52<br/>           Basierend auf dem FAS wurde für den Endpunkt NPG die mittlere Veränderung nach Woche 26 bzw. 52 anhand eines ANOVA-Modells analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch die Mittelwertdifferenz inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert.<br/>           Die Blutproben für die NPG-Bestimmung wurden durch den Patienten selbst mittels eines Homekits entnommen und zu den Visiten 2, 14, 28, 42 und 56 mitgebracht ([6,7], Appendix 6.1.10). Die Proben wurden anschließend in einem Zentrallabor ausgewertet.</p> |
| ANOVA: Varianzanalyse; HPLC: <i>High performance liquid chromatography</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; NPG : Nüchternplasmaglucoese |  |

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub></b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| NN1250-3561 (Hauptstudie)  | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| NN1250-3561 (Verlängerungsphase)   | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| <b>NPG</b>   |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| NN1250-3561 (Hauptstudie)  | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| NN1250-3561 (Verlängerungsphase)   | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| HbA <sub>1c</sub> : Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NPG: Nüchternplasmaglukose |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und des NPG-Wertes wird jeweils für die Hauptstudie von NN1250-3561 als niedrig bewertet, da die Blutwerte HbA<sub>1c</sub> und NPG jeweils anhand zertifizierter Methoden in einem Zentrallabor erhoben wurden. Die Analyse der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes bzw. NPG-Wertes von *baseline* bis Studienende erfolgte jeweils mittels eines ANOVA-Modells mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als fixe Effekte sowie dem *baseline*-Wert als Kovariate. Als Datengrundlage für die primäre Analyse diente jeweils das *full analysis set*, d. h. es werden alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Behandlung (Insulin degludec bzw. Insulin detemir) berücksichtigt. Entsprechend folgte die statistische Analyse dem ITT-Prinzip. Die angewendete statistische Methode wird als adäquat eingestuft, und die Ergebnisse wurden komplett berichtet.

Die Studie wurde mit offenem Design durchgeführt, da eine Verblindung entweder ein *double-dummy*-Design oder aber einen Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) erfordert hätte. Ersteres hätte eine höhere Belastung für jeden Patienten aufgrund doppelter Spritzenanzahl bedeutet, und Letzteres die Verwendung von Einmal-Insulinspritzen zur Applikation des Basalinsulins, die jedoch eine in Deutschland unübliche Methode darstellt. Die Verblindung der Endpunkterheber war daher nicht gegeben. Für den Endpunkt

„Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes“ ist dadurch kein erhöhtes Verzerrungspotential zu erwarten. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, ferner sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Da zusätzlich auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Hauptstudie als niedrig einzustufen ist, ergibt sich für die Endpunkte Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und des NPG-Wertes keine davon abweichende Einschätzung.

In der 26-wöchigen Verlängerungsphase zur Beurteilung der Langzeitsicherheit war die Teilnahme freiwillig. Die Verlängerungsphase diente der Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten. Es war den Patienten nach der randomisierten Phase freigestellt, die zugewiesene Behandlung weiterzuführen oder die Studie und die Behandlung zu beenden. Die Patienten wurden nicht neu randomisiert und somit war eine adäquate Randomisierung nicht mehr gewährleistet. Die IQWiG/G-BA Kriterien für ein hohes Verzerrungspotential anwendend, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase formal ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dennoch sind die Daten der Verlängerungsphase aus medizinischer/klinischer Sicht als hoch-valide in der Erhebung der Langzeit-Sicherheits und Effektivitätsdaten anzusehen und werden im Dossier dargestellt.

*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.*

Änderung des HbA<sub>1c</sub>-WertesTabelle 4-23: Ergebnisse für die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7]

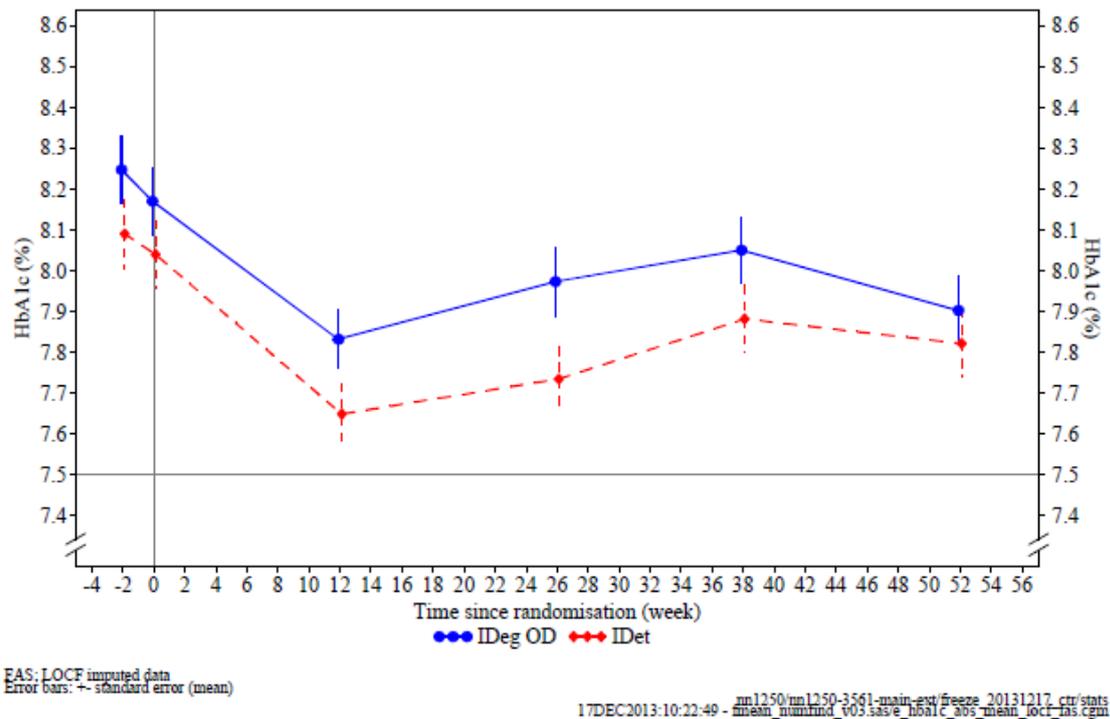
| Behandlung       | N   | Ausgangswert <sup>1</sup> | Ende der Studie <sup>1,2</sup> | Adjustierte Veränderung <sup>2</sup> | Behandlungseffekt <sup>3</sup><br>IDeg vs. IDet |
|------------------|-----|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---|
|                  |     | MW (SD)                   | MW (SD)                        | MWD (SE)                             | MWD [95 %-KI]                                   |
| <b>26 Wochen</b> |     |                           |                                |                                      |   |
| IDeg             | 174 | 8,2 (1,1)                 | 8,0 (1,1)                      | -0,15 (0,09)                         | 0,15 [-0,03; 0,32]                              |
| IDet             | 176 | 8,0 (1,1)                 | 7,7 (1,0)                      | -0,30 (0,08)                         |   |
| <b>52 Wochen</b> |     |                           |                                |                                      |   |
| IDeg             | 174 | 8,2 (1,1)                 | 7,9 (1,1)                      | -0,20 (0,09)                         | -0,01 [-0,20; 0,19]                             |
| IDet             | 176 | 8,0 (1,1)                 | 7,8 (1,1)                      | -0,19 (0,09)                         |   |

ANOVA: Varianzanalyse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

1 Deskriptive Werte basierend auf dem *full analysis set*

2 Fehlende werte wurden mit der LOCF-Methode fortgeschrieben.

3 Werte aus ANOVA-Modell adjustiert nach festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, Region, Altersgruppen und dem *baseline*-Wert als Kovariate. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode fortgeschrieben. Die Angaben basieren auf dem *full analysis set*.

Abbildung 4-2: Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes über 52 Wochen in Studie NN1250-3561

In beiden Behandlungsarmen (Insulin degludec und Insulin detemir) verringerte sich der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert im Vergleich zu *baseline* sowohl nach 26 Wochen (adjustierte MWD: -0,15 % [SE 0,09] und -0,30 % [SE 0,08]), als auch nach 52 Wochen (adjustierte MWD: -0,20 % [SE 0,09] und -0,19 % [SE 0,09]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (adjustierte MWD: Insulin degludec - Insulin detemir) war nach 26 Wochen (adjustierte MWD: 0,15 % [95 %- KI: -0,03; 0,32]), nach 52 Wochen (adjustierte MWD: -0,01 % [95 %-KI: -0,20; 0,19]) vergleichbar und nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-23).

Die Patienten unter Insulin degludec starteten mit einem etwas höheren HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Beginn der Studie als Patienten unter Insulin detemir (Tabelle 4-23). In beiden Behandlungsarmen zeigte sich eine vergleichbare HbA<sub>1c</sub>-Reduktion bereits nach den ersten 12 Wochen Behandlung. Danach gab es unter beiden Insulinen einen geringen Anstieg im HbA<sub>1c</sub>-Wert bis etwa Woche 38 gefolgt von einer weiteren HbA<sub>1c</sub>-Senkung, die unter Insulin degludec etwas stärker ausfiel als unter Insulin detemir.

Änderung des NPG-Wertes

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Änderung des NPG-Wertes (mmol/l und mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7]

| Einheit  | Behandlung       | N   | Ausgangswert <sup>1</sup> | Ende der Studie <sup>1,2</sup> | Mittlere Veränderung <sup>1,2</sup> | Behandlungseffekt <sup>3</sup><br>IDeg vs. IDet |  |
|--|------------------|-----|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|---|--|
|  |                  |     | MW (SD)                   | MW (SD)                        | MWD (SD)                            | MWD [95 %-KI]                                   |  |
| mmol/l   | <b>26 Wochen</b> |     |                           |                                |                                     |   |  |
|  | IDeg             | 174 | 9,0 (5,2)                 | 8,3 (4,8)                      | -0,67 (5,99)                        | -0,42 [-1,65; 0,81]                             |  |
|  | IDet             | 176 | 8,4 (4,9)                 | 8,9 (7,0)                      | 0,50 (8,37)                         |   |  |
|  | <b>52 Wochen</b> |     |                           |                                |                                     |   |  |
|  | IDeg             | 174 | 9,0 (5,2)                 | 7,8 (4,3)                      | -1,29 (6,53)                        | -1,62 [-2,84; -0,41]                            |  |
|  | IDet             | 176 | 8,4 (4,9)                 | 9,5 (7,0)                      | 1,10 (8,24)                         |   |  |
| mg/dl  | <b>26 Wochen</b> |     |                           |                                |                                     |   |  |
|  | IDeg             | 174 | 162,1 (94,4)              | 150,3 (85,6)                   | -12,1 (108,0)                       | -7,59 [-29,74; 14,56]                           |  |
|  | IDet             | 176 | 151,0 (87,7)              | 159,8 (125,4)                  | 9,0 (150,8)                         |   |  |
|  | <b>52 Wochen</b> |     |                           |                                |                                     |   |  |
|  | IDeg             | 174 | 162,1 (94,4)              | 140,2 (77,0)                   | -23,2 (117,7)                       | -29,24 [-51,14; -7,34]                          |  |
|  | IDet             | 176 | 151,0 (87,7)              | 170,8 (126,4)                  | 19,8 (148,5)                        |   |  |
| ANOVA: Varianzanalyse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler   |                  |     |                           |                                |                                     |   |  |
| 1 Deskriptive Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>   |                  |     |                           |                                |                                     |   |  |
| 2 Fehlende werte wurden mit der LOCF-Methode fortgeschrieben.  |                  |     |                           |                                |                                     |   |  |
| 3 Werte aus ANOVA-Modell adjustiert nach festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, Region, Altersgruppen und dem <i>baseline</i> -Wert als Kovariate. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode fortgeschrieben. Die Angaben basieren auf dem <i>full analysis set</i> . |                  |     |                           |                                |                                     |   |  |

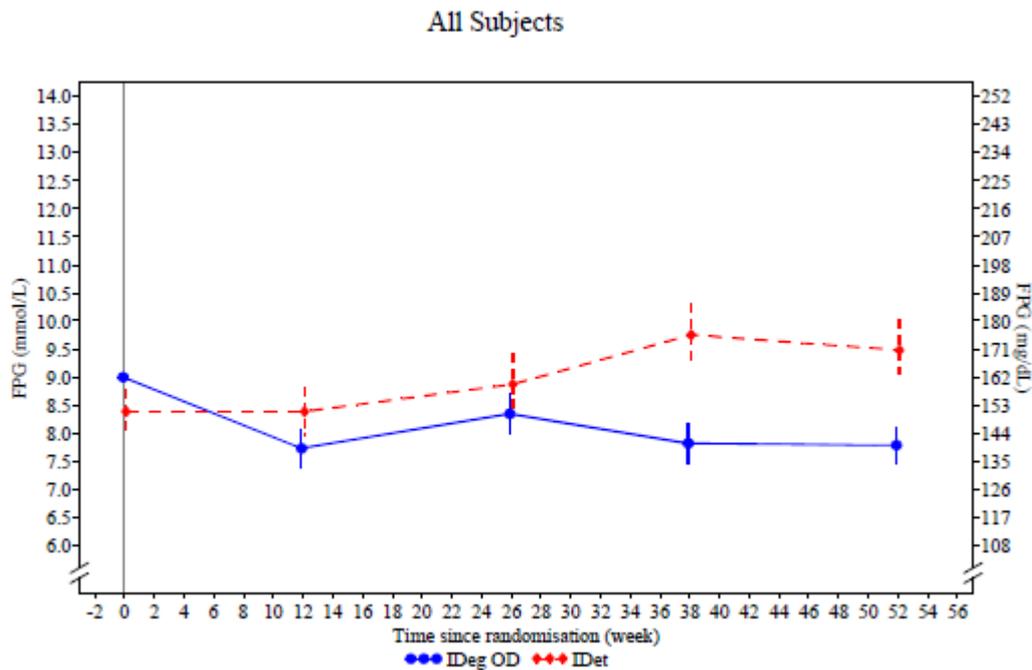


Abbildung 4-3: Änderung des NPG-Wertes (mmol/l und mg/dl) über 52 Wochen in Studie NN1250-3561

Patienten im Insulin degludec Arm begannen die Studie mit einem mittleren NPG-Wert von 9,0 (SD 5,02) mmol/l (162,1 mg/dl) (Tabelle 4-24). Während der ersten 12 Wochen wurde der mittlere NPG-Wert unter Insulin degludec gesenkt und stieg bis Woche 26 wieder leicht an (Tabelle 4-24). Zwischen Woche 26 und Woche 52 sank der mittlere NPG-Wert wieder auf 7,8 (SD 4,3) mmol/l (140,2 mg/dl) (Tabelle 4-24). Insgesamt betrug die MWD von *baseline* bis Woche 52 -1,29 (SD 6,53) mmol/l (-23,2 mg/dl) (Tabelle 4-24).

Patienten im Insulin detemir Arm starteten mit einem etwas geringeren mittleren NPG-Wert von 8,4 (SD 4,9) mmol/l (151,0 mg/dl) (Tabelle 4-24). Von Beginn der Studie bis Woche 38 stieg der mittlere NPG-Wert unter Insulin detemir an und wurde bis Woche 52 nur leicht wieder gesenkt auf 9,5 (SD 7,0) mmol/l (170,8 mg/dl) (Tabelle 4-24 und Abbildung 4-3). Die MWD von *baseline* bis Woche 52 betrug 1,10 (SD 8,24) mmol/l (19,8 mg/dl) (Tabelle 4-24).

Der Unterschied der MWD von Insulin degludec zu Insulin detemir war dabei zu Woche 52 statistisch signifikant (adjustierte MWD: Woche 26: -0,42 [-1,65; 0,81]; Woche 52 -1,62 mmol/l [-2,84; -0,41]) (Tabelle 4-24).

Die bessere glykämische Kontrolle konnte mit einer 30%-niedrigeren Basalinsulin Dosis mit IDeg im Vergleich zu IDet erreicht werden.

**Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen zu Änderung im HbA<sub>1c</sub>-Wert**

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand des *per protocol sets* für die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7]

| Behandlung  | N   | Ausgangswert <sup>1</sup> | Ende der Studie <sup>2</sup> | Adjustierte Veränderung <sup>2</sup> | Behandlungseffekt <sup>2</sup><br>IDeg vs. IDet |
|---|-----|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---|
|   |     | MW (SD)                   | MW (SE)                      | MWD (SE)                             | MWD [95 %-KI]                                   |
| <b>26 Wochen</b>  |     |                           |                              |                                      |   |
| IDeg  | 174 | 8,2 (1,1)                 | 7,95 (0,09)                  | -0,15 (0,09)                         | 0,19 [0,01; 0,37]                               |
| IDet  | 176 | 8,0 (1,1)                 | 7,76 (0,08)                  | -0,33 (0,08)                         |   |
| <b>52 Wochen</b>  |     |                           |                              |                                      |   |
| IDeg  | 174 | 8,2 (1,1)                 | 7,90 (0,10)                  | -0,19 (0,10)                         | 0,02 [-0,18; 0,22]                              |
| IDet  | 176 | 8,0 (1,1)                 | 7,88 (0,09)                  | -0,21 (0,09)                         |   |
| ANOVA: Varianzanalyse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler                  |     |                           |                              |                                      |   |
| <sup>1</sup> Deskriptive Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>   |     |                           |                              |                                      |   |
| <sup>2</sup> Werte aus ANOVA-Modell adjustiert nach festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, Region, Altersgruppen und dem <i>baseline</i> -Wert als Kovariate. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode fortgeschrieben. Die Angaben beziehen sich auf das <i>per protocol set</i> . |     |                           |                              |                                      |   |

Tabelle 4-26: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand des *completer sets* für die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7]

| Behandlung   | N   | Ausgangswert <sup>1</sup> | Ende der Studie <sup>2</sup> | Adjustierte Veränderung <sup>2</sup> | Behandlungseffekt <sup>2</sup><br>IDeg vs. IDet |
|--|-----|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---|
|  |     | MW (SD)                   | MW (SE)                      | MWD (SE)                             | MWD [95 %-KI]                                   |
| <b>26 Wochen</b>   |     |                           |                              |                                      |   |
| IDeg   | 174 | 8,2 (1,1)                 | 7,94 (0,09)                  | -0,15 (0,09)                         | 0,19 [0,01; 0,37]                               |
| IDet   | 176 | 8,0 (1,1)                 | 7,75 (0,08)                  | -0,34 (0,08)                         |   |
| <b>52 Wochen</b>   |     |                           |                              |                                      |   |
| IDeg   | 174 | 8,2 (1,1)                 | 7,81 (0,08)                  | -0,27 (0,08)                         | -0,02 [-0,24; 0,20]                             |
| IDet   | 176 | 8,0 (1,1)                 | 7,82 (0,09)                  | -0,25 (0,09)                         |   |
| ANOVA: Varianzanalyse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler               |     |                           |                              |                                      |   |
| <sup>1</sup> Deskriptive Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>  |     |                           |                              |                                      |   |
| <sup>2</sup> Werte aus ANOVA-Modell adjustiert nach festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, Region, Altersgruppen und dem <i>baseline</i> -Wert als Kovariate. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode fortgeschrieben. Die Angaben beziehen sich auf das <i>completer set</i> . |     |                           |                              |                                      |   |

Tabelle 4-27: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand des *extension sets* für die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7]

| Behandlung   | N   | Ausgangswert <sup>1</sup> | Ende der Studie <sup>2</sup> | Adjustierte Veränderung <sup>2</sup> | Behandlungseffekt <sup>2</sup><br>IDeg vs. IDet |
|--|-----|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---|
|  |     | MW (SD)                   | MW (SE)                      | MWD (SE)                             | MWD [95 %-KI]                                   |
| <b>52 Wochen</b>   |     |                           |                              |                                      |   |
| IDeg   | 174 | 8,2 (1,1)                 | 7,82 (0,08)                  | -0,27 (0,08)                         | 0,00 [-0,21; 0,21]                              |
| IDet   | 176 | 8,0 (1,1)                 | 7,82 (0,09)                  | -0,27 (0,09)                         |   |
| ANOVA: Varianzanalyse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler               |     |                           |                              |                                      |   |
| <sup>1</sup> Deskriptive Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>  |     |                           |                              |                                      |   |
| <sup>2</sup> Werte aus ANOVA-Modell adjustiert nach festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, Region, Altersgruppen und dem <i>baseline</i> -Wert als Kovariate. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode fortgeschrieben. Die Angaben beziehen sich auf das <i>extension set</i> . |     |                           |                              |                                      |   |

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand eines vereinfachten Modells für die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7]

| Behandlung   | N   | Ausgangswert <sup>1</sup> | Ende der Studie <sup>2</sup> | Adjustierte Veränderung <sup>2</sup> | Behandlungseffekt <sup>2</sup><br>IDeg vs. IDet |
|--|-----|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---|
|  |     | MW (SD)                   | MW (SE)                      | MWD (SE)                             | MWD [95 %-KI]                                   |
| <b>26 Wochen</b>   |     |                           |                              |                                      |   |
| IDeg   | 174 | 8,2 (1,1)                 | 7,93 (0,06)                  | -0,17 (0,06)                         | 0,16 [-0,02; 0,33]                              |
| IDet   | 176 | 8,0 (1,1)                 | 7,77 (0,06)                  | -0,33 (0,06)                         |   |
| <b>52 Wochen</b>   |     |                           |                              |                                      |   |
| IDeg   | 174 | 8,2 (1,1)                 | 7,87 (0,07)                  | -0,24 (0,07)                         | 0,01 [-0,19; 0,21]                              |
| IDet   | 176 | 8,0 (1,1)                 | 7,86 (0,07)                  | -0,25 (0,07)                         |   |
| ANOVA: Varianzanalyse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler |     |                           |                              |                                      |   |
| <sup>1</sup> Deskriptive Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>  |     |                           |                              |                                      |   |
| <sup>2</sup> Werte aus ANOVA-Modell adjustiert nach festen Effekten: Behandlung und dem <i>baseline</i> -Wert als Kovariate. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode fortgeschrieben. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i> .                  |     |                           |                              |                                      |   |

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand eines gemischten linearen Modells für die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7]

| Behandlung  | N   | Ausgangswert <sup>1</sup> | Ende der Studie <sup>2</sup> | Adjustierte Veränderung <sup>2</sup> | Behandlungseffekt <sup>2</sup><br>IDeg vs. IDet |
|---|-----|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---|
|   |     | MW (SD)                   | MW (SE)                      | MWD (SE)                             | MWD [95 %-KI]                                   |
| <b>26 Wochen</b>  |     |                           |                              |                                      |   |
| IDeg  | 174 | 8,2 (1,1)                 | 7,93 (0,08)                  | n.a.                                 | 0,18 [0,00; 0,36]                               |
| IDet  | 176 | 8,0 (1,1)                 | 7,75 (0,08)                  | n.a.                                 |   |
| <b>52 Wochen</b>  |     |                           |                              |                                      |   |
| IDeg  | 174 | 8,2 (1,1)                 | 7,83 (0,09)                  | n.a.                                 | -0,03 [-0,24; 0,19]                             |
| IDet  | 176 | 8,0 (1,1)                 | 7,85 (0,09)                  | n.a.                                 |   |
| ANOVA: Varianzanalyse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n.a.: Nicht vorhanden; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler   |     |                           |                              |                                      |   |
| <sup>1</sup> Deskriptive Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>   |     |                           |                              |                                      |   |
| <sup>2</sup> Werte aus einem linearen gemischten Modell mit unstrukturierter residueller Kovariansmatrix adjustiert nach festen Effekten: Behandlung, Zeit, Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Geschlecht, Region, Altersgruppen und dem <i>baseline</i> -Wert als Kovariate. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i> . |     |                           |                              |                                      |   |

Auch die fünf Sensitivitätsanalysen anhand des *per protocol sets*, *completer sets* und *extension sets*, sowie anhand eines vereinfachten Modells und eines gemischten linearen Modells bestätigten die Nicht-Unterlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin detemir in Bezug auf die Änderung im HbA<sub>1c</sub>. Um eine Nicht-Unterlegenheit zu bestätigen, musste die untere Grenze des 95 %-KI gemäß Protokoll < 0,4 % liegen. Dies war zu allen Zeitpunkten und in allen Sensitivitätsanalysen der Fall (siehe Tabelle 4-25, Tabelle 4-26, Tabelle 4-27, Tabelle 4-28, Tabelle 4-29).

## Fazit

In der Studie NN1250-3561 konnte die Nicht-Unterlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin detemir hinsichtlich der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes belegt werden. Nach 52 Wochen konnte der NPG-Wert unter Insulin degludec signifikant stärker gesenkt werden als unter Insulin detemir. Dies konnte mit einer 30%-niedrigeren Basalinsulin Dosis mit IDeg im Vergleich zu IDet erreicht werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als*

*Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für das Anwendungsgebiet E nur eine Studie identifiziert wurde.

#### **4.3.1.3.1.3 Hyperglykämien mit Ketose – RCT**

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Hyperglykämien mit Ketose

| <b>Studie</b>   | <b>Operationalisierung</b>   |
|---|--|
| NN1250-3561   | Rate an Hyperglykämien mit Ketose während 26 bzw. 52 Wochen.<br>Die Ketonkörperselbstmessung im Blut erfolgte gemäß Protokoll bei einem Plasmaglukosewert > 14 mmol/l (250 mg/dl). Eine Ketose lag vor bei einer Konzentration an Ketonkörpern im Blut > 1,5 mmol/l.<br>Basierend auf dem SAS wurden die Ereignisraten mittels eines binomialen Regressionsmodells analysiert. Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen erfolgte auf Basis des FAS. |
| FAS: <i>Full analysis set</i> ; SAS: <i>Safety analysis set</i> |  |

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hyperglykämien mit Ketose in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                           | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| NN1250-3561 (Hauptstudie)        | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| NN1250-3561 (Verlängerungsphase) | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Hyperglykämien mit Ketose wird für die Studie NN1250-3561 als niedrig angesehen. Die Analyse des Endpunktes Hyperglykämien mit Ketose erfolgte mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*. Als Datengrundlage für die Berechnung der Ereigniszahlen und Ereignisraten diente das *safety analysis set*, welches aus sämtlichen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Insulin degludec oder Insulin detemir) erhalten hatten. Die statistische Analyse anhand des Regressionsmodells wurde jedoch als konfirmatorische Untersuchung angesehen und basierte daher auf dem *full analysis set*. Die Messung der Ketonkörperkonzentration ist nicht Teil der täglichen Diabetesroutine und wurde deshalb von einigen Patienten übersehen und unterlassen. Der Anteil der Protokollverletzer die keine Ketonkörpermessung für Plasmaglukosewerte  $> 14$  mmol/l (250 mg/dl) durchgeführt haben, lag allerdings nur bei etwa 16 % (für 84 % der Fälle lag eine Ketonkörpermessung vor). Bei näherer Betrachtung der Protokollverletzer konnte kein Muster beobachtet werden, dass auf einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlungsgruppe hinweist. Infolgedessen ist die Umsetzung des ITT-Prinzips als adäquat anzusehen.

Die Studie wurde mit offenem Design durchgeführt, da eine Verblindung entweder ein *double-dummy*-Design oder aber ein Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) erfordert hätte. Ersteres hätte eine höhere Belastung für jeden Patienten aufgrund doppelter Spritzenanzahl bedeutet, und Letzteres die Verwendung von Einmal-Insulinspritzen zur Applikation des Basalinsulins, die jedoch eine in Deutschland unübliche Methode darstellt. Die Verblindung der Endpunkterheber war daher nicht gegeben.

Hyperglykämische Ereignisse mit Ketose wurden nur als solche festgehalten, wenn sie durch eine Messung bestätigt wurden. Deshalb kann eine subjektive Verzerrung durch Kenntnis der Behandlung ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, ferner sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Da zusätzlich auch das Verzerrungspotenzial der Hauptstudie auf Studienebene als niedrig einzustufen ist, ergibt sich für den Endpunkt Hyperglykämie keine davon abweichende Einschätzung.

In der 26-wöchigen Verlängerungsphase zur Beurteilung der Langzeitsicherheit war die Teilnahme freiwillig. Die Verlängerungsphase diente der Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten. Es war den Patienten nach der randomisierten Phase freigestellt, die zugeteilte Behandlung weiterzuführen oder die Studie und die Behandlung zu beenden. Die Patienten wurden nicht neu randomisiert und somit war eine adäquate Randomisierung nicht mehr gewährleistet. Die IQWiG/G-BA Kriterien für ein hohes Verzerrungspotential anwendend, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase formal ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Dennoch sind die Daten der Verlängerungsphase aus medizinischer/klinischer Sicht als hochvalide in der Erhebung der Langzeit-Sicherheits und Effektivitätsdaten anzusehen und werden im Dossier dargestellt.

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 4-32: Ergebnisse für Hyperglykämien mit Ketose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung      | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg            | 174            | 15 (8,6)           | 44             | 51             | 0,35                     | 0,43            | -0,11           | 0,36                    |
| IDet            | 175            | 34 (19,5)          | 86             | 102            | [0,18; 0,69]             | [0,25; 0,76]    | [-0,18; -0,04]  | [0,17; 0,76]            |
| <b>Woche 52</b> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg            | 174            | 29 (16,7)          | 109            | 68             | 0,50                     | 0,66            | -0,09           | 0,41                    |
| IDet            | 175            | 45 (25,7)          | 161            | 109            | [0,29; 0,88]             | [0,45; 0,99]    | [-0,18; -0,01]  | [0,22; 0,78]            |

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

1 Deskriptive Werte aus dem *safety analysis set*.

2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit *Logit-Link* Funktion für OR und *Log-Link* Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

3 **Unadjustierte crude Werte basierend auf dem full analysis set.**

4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

Unter Insulin degludec wurden während der ersten 26 Wochen bei weniger als halb so vielen Kindern und Jugendlichen Hyperglykämien mit Ketose verzeichnet wie unter Insulin detemir (Anteil: 8,6 % vs. 19,5 %; Rate pro 100 Patientenjahre: 51 vs. 102). Dabei war die Rate an Hyperglykämien mit Ketose mit Insulin degludec statistisch signifikant geringer als mit Insulin detemir (-64 %) (Rate Ratio: 0,36 [95 %-KI: 0,17; 0,76]). Dieses Ergebnis wurde auch nach 52 Wochen bestätigt. Die Rate an Hyperglykämien mit Ketose mit Insulin degludec nach 52 Wochen war statistisch signifikant geringer als mit Insulin detemir (-59 %) (Rate Ratio: 0,41 [95 %-KI: 0,22; 0,78]).

## Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-33: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Hyperglykämien mit Plasmaglukosewert > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung      | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |      |      |                         |
|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|------|------|-------------------------|
|                 |                |                    |                |                | OR                       | RR   | RD   | Rate Ratio <sup>2</sup> |
| <b>Woche 26</b> |                |                    |                |                |                          |      |      |                         |
| IDeg            | 174            | 174 (100)          | 31.264         | 36.432         | n.a.                     | n.a. | n.a. | 0,99                    |
| IDet            | 175            | 175 (100)          | 62.437         | 36.631         |                          |      |      | [0,84; 1,15]            |
| <b>Woche 52</b> |                |                    |                |                |                          |      |      |                         |
| IDeg            | 174            | 174 (100)          | 58.679         | 36.344         | n.a.                     | n.a. | n.a. | 0,97                    |
| IDet            | 175            | 175 (100)          | 52.831         | 35.840         |                          |      |      | [0,84; 1,13]            |

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a nicht vorhanden (Berechnung nicht möglich); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

1 Deskriptive Werte aus dem *safety analysis set*.

2 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

Tabelle 4-34: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Hyperglykämien mit Plasmaglukosewert &gt; 14 mmol/l (250 mg/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung   | Effektschätzer [95 %-KI] |                    |                |                |                 |                 |                 |                         |
|--|--------------------------|--------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  | N <sup>1</sup>           | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | OR <sup>2</sup> | RR <sup>2</sup> | RD <sup>2</sup> | Rate Ratio <sup>3</sup> |
| <b>Woche 26</b>  |                          |                    |                |                |                 |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174                      | 173 (99,4)         | 18.209         | 21.219         | 0,99            | 1,00            | 0,00            | 1,00                    |
| IDet   | 175                      | 174 (99,4)         | 17.698         | 20.912         | [0,06; 16,02]   | [0,98; 1,02]    | [-0,02; 0,02]   | [0,83; 1,20]            |
| <b>Woche 52</b>  |                          |                    |                |                |                 |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174                      | 173 (99,4)         | 33.689         | 20.866         | 0,99            | 1,00            | 0,00            | 0,98                    |
| IDet   | 175                      | 174 (99,4)         | 29.627         | 20.099         | [0,06; 16,02]   | [0,98; 1,02]    | [-0,02; 0,02]   | [0,82; 1,17]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Unadjustierte <i>crude</i> Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                          |                    |                |                |                 |                 |                 |                         |

Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für Hyperglykämien mit Ketonkörpermessung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung   | Effektschätzer [95 %-KI] |                    |                |                |                 |                 |                 |                         |
|--|--------------------------|--------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  | N <sup>1</sup>           | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | OR <sup>2</sup> | RR <sup>2</sup> | RD <sup>2</sup> | Rate Ratio <sup>3</sup> |
| <b>Woche 26</b>  |                          |                    |                |                |                 |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174                      | 172 (98,9)         | 15.084         | 17.577         | 1,50            | 1,01            | 0,01            | 1,01                    |
| IDet   | 175                      | 172 (98,3)         | 14.446         | 17.069         | [0,25; 9,09]    | [0,98; 1,03]    | [-0,02; 0,03]   | [0,83; 1,23]            |
| <b>Woche 52</b>  |                          |                    |                |                |                 |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174                      | 172 (98,9)         | 28.148         | 17.434         | 0,49            | 0,99            | -0,01           | 0,99                    |
| IDet   | 175                      | 174 (99,4)         | 24.780         | 16.811         | [0,04; 5,50]    | [0,97; 1,01]    | [-0,03; 0,01]   | [0,81; 1,20]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Unadjustierte <i>crude</i> Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                          |                    |                |                |                 |                 |                 |                         |

Tabelle 4-36: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für nächtliche Hyperglykämie Ketose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7]

| Behandlung      | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |              |
|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
|                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup> | RD <sup>2</sup> | Rate Ratio   |
| <b>Woche 26</b> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |              |
| IDeg            | 174            | 6 (3,4)            | 9              | 10             | 0,59                     | 0,60            | -0,02           | 0,46         |
| IDet            | 175            | 10 (5,7)           | 14             | 17             | [0,21; 1,66]             | [0,22; 1,62]    | [-0,07; 0,02]   | [0,14; 1,53] |
| <b>Woche 52</b> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |              |
| IDeg            | 174            | 11 (6,3)           | 16             | 10             | 0,67                     | 0,69            | -0,03           | 0,41         |
| IDet            | 175            | 16 (9,1)           | 27             | 18             | [0,30; 1,49]             | [0,33; 1,45]    | [-0,08; 0,03]   | [0,17; 1,03] |

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a: nicht vorhanden (Daten nicht geeignet für statistisches Modell); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

1 Deskriptive Werte aus dem *safety analysis set*.

2 Unadjustierte *crude* Werte basierend auf dem *full analysis set*.

Hyperglykämien mit einem Plasmaglucosewert > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) sind in Studie NN1250-3561 bei allen Patienten aufgetreten (Tabelle 4-33). Die Raten pro 100 Patientenjahren waren zwischen den Behandlungsarmen sowohl nach Woche 26 (Rate Ratio: 0,99 [95 %-KI 0,94; 1,15]), als auch nach Woche 52 (Rate Ratio: 0,97 [95 %-KI 0,84; 1,13]) vergleichbar. Eine zusätzliche Auswertung der Hyperglykämien mit einem Plasmaglucosewert > 14 mmol/l (250 mg/dl) und der Hyperglykämien, für die eine Ketonkörpermessung vorlag ergab numerisch vergleichbare Raten zwischen Insulin degludec und Insulin detemir sowohl für Hyperglykämien mit Plasmaglucosewert > 14 mmol/l (250 mg/dl) (Rate Ratio: Woche 26: 1,00 [95%-KI 0,83; 1,20]; Woche 52: 0,98 [95%-KI 0,82; 1,17]) (Tabelle 4-34) als auch für Hyperglykämien mit Ketonkörpermessung (Rate Ratio: Woche 26: 1,01 [95%-KI 0,83; 1,23]; Woche 52: 0,99 [95%-KI 0,81; 1,20]) (Tabelle 4-35). Die Raten der nächtlichen Hyperglykämien mit Ketose waren ebenfalls unter Insulin degludec geringer als unter Insulin detemir, sowohl nach Woche 26 (Rate Ratio: 0,46 [95%-KI 0,14; 1,53]), als auch nach Woche 52 (Rate Ratio: 0,41 [95%-KI 0,17; 1,03]) (Tabelle 4-36).

Die Anzahl an Patienten mit Infektionen nach 52 Wochen war mit 6,3 % (11/174) numerisch etwas höher in der Insulin degludec Gruppe als in der Insulin detemir Gruppe mit 4,0 % (7/175) der Patienten. Gleichzeitig zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate an Hyperglykämien mit Ketose unter Insulin degludec. Dies unterstreicht, dass die unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften der Insuline und nicht etwa eine unterschiedliche Infektionsrate eine Ursache für den Unterschied in diesem Endpunkt ist.

**Fazit**

Insulin degludec zeigt eine Überlegenheit gegenüber Insulin detemir hinsichtlich Hyperglykämien mit Ketose. Eine erhöhte Infektionsrate als Ursache für den beobachteten Unterschied bei den aufgetretenen Ketosen kann ausgeschlossen werden.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für das Anwendungsgebiet E nur eine Studie identifiziert wurde.

#### 4.3.1.3.1.4 Gemeinsame Betrachtung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und Hyperglykämien mit Ketose– RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von der gemeinsamen Betrachtung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und Hyperglykämien

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| NN1250-3561  | Auftreten von Hyperglykämien mit Ketose (siehe 4.3.1.3.1.3) unter Berücksichtigung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes (siehe 4.3.1.3.1.1). |
| HbA <sub>1c</sub> : Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins |   |

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und Hyperglykämien mit Ketose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                           | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| NN1250-3561 (Hauptstudie)        | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| NN1250-3561 (Verlängerungsphase) | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.3 für die beiden Endpunkte „Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes“ und Hyperglykämien mit Ketose in der Hauptstudie von NN1250-3561 ein niedriges Verzerrungspotenzial festgestellt wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung dieser beiden Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Die IQWiG/G-BA Kriterien für ein hohes Verzerrungspotential anwendend, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase formal ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf. Dennoch sind die Daten der Verlängerungsphase aus medizinischer/klinischer Sicht als hoch-valide in der Erhebung der Langzeit-Sicherheits und Effektivitätsdaten anzusehen und werden im Dossier dargestellt.

*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.*

Die Plasmaglucosesenkung gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert war unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin detemir bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar. Es zeigte sich weder nach 26 Wochen (MWD: 0,15 % [95 %-KI: -0,03; 0,32]) noch nach 52 Wochen (MWD: -0,01 % [95 %-KI: -0,20; 0,19]) ein statistisch signifikanter Unterschied in den MWD des HbA<sub>1c</sub>-Wertes der beiden Behandlungen.

Die Rate der Hyperglykämien mit Ketose war bei Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir sowohl nach 26 Wochen (-64 %) (Rate Ratio: 0,36 [95 %-KI: 0,17; 0,76]), als auch nach 52 Wochen (-59 %) (Rate Ratio: 0,41 [95 %-KI: 0,22; 0,78]) signifikant geringer.

Bei vergleichbarer Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und einer geringeren Rate an Hyperglykämien mit Ketose ergab sich somit ein Vorteil durch die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin detemir

*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 für das Anwendungsgebiet E nur eine Studie identifiziert wurde.

#### 4.3.1.3.1.5 Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Hypoglykämien

| Studie      | Operationalisierung   |
|-------------|---|
| NN1250-3561 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate an bestätigten Hypoglykämien während 26 bzw. 52 Wochen</li> <li>• Rate an schweren Hypoglykämien während 26 bzw. 52 Wochen</li> <li>• Rate an nicht-schweren Hypoglykämien während 26 bzw. 52 Wochen</li> <li>• Rate an bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 26 bzw. 52</li> <li>• Rate an nächtlichen bestätigten Hypoglykämien während 26 bzw. 52 Wochen</li> </ul> <p><b>Bestätigte Hypoglykämie nach Novo Nordisk:</b> Jedes Ereignis, das gemäß Definition als schwere oder nicht-schwere Hypoglykämie eingestuft wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schwere Hypoglykämie:</b> Das Kind hat einen veränderten Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe, ist halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, ist im Koma mit oder ohne Krämpfe und benötigt unter Umständen parenterale Therapie (Glucagon oder i.v. Glucose)</li> <li>• <b>Nicht-schwere Hypoglykämie:</b> Episode mit einem Plasmaglukosewert &lt; 3,1 mmol/l (56 mg/dl) oder Blutglukosewert &lt; 2,8 mmol/l (50 mg/dl), die nicht die Kriterien einer schweren Hypoglykämie erfüllt (symptomatisch oder asymptomatisch)</li> </ul> <p>Desweiteren wurden bestätigte Hypoglykämien analysiert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nächtliche Hypoglykämie:</b> Im Therapieverlauf aufgetretene, bestätigte Hypoglykämie zwischen 23:00 und 7:00 Uhr (inklusive).</li> <li>• <b>Hypoglykämie nach Woche 16:</b> In der Erhaltungsphase aufgetretene bestätigte Hypoglykämie</li> </ul> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p><b>Hypoglykämien nach IQWiG [31,64,74]:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schwere Hypoglykämie:</b> Das Kind hat einen veränderten Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe, ist halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, ist im Koma mit oder ohne Krämpfe und benötigt unter Umständen parenterale Therapie</li> <li>• <b>Nicht-schwere Hypoglykämie:</b> Symptomatische Episode mit einem Blutzuckerwert &lt; 3,9 mmol/l (70 mg/dl), Hypoglykämie-Wahrnehmung und orale Behandlung durch Kind oder Eltern</li> </ul> <p>Schwere und nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG wurden weiterhin analysiert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nächtliche Hypoglykämie:</b> Im Therapieverlauf aufgetretene, schwere bzw. nicht-schwere Hypoglykämie zwischen 23:00 und 7:00 Uhr (inklusive).</li> <li>• <b>Hypoglykämie nach Woche 16:</b> In der Erhaltungsphase aufgetretene schwere bzw. nicht-schwere Hypoglykämie</li> </ul> <p><b>Bestätigte Hypoglykämie nach ISPAD/ADA [50,57,66]:</b> Jedes Ereignis, das gemäß</p> |

Definition als schwere oder nicht-schwere Hypoglykämie eingestuft wurde:

- **Schwere Hypoglykämie:** Das Kind hat einen veränderten Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe, ist halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, ist im Koma mit oder ohne Krämpfe und benötigt unter Umständen parenterale Therapie
- **Nicht-schwere Hypoglykämie:** Jedes Ereignis, das gemäß Definition in eine der folgenden Kategorien eingestuft wurde:
  - **Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie:** Symptomatische Episode mit einem Blutzuckerwert  $\leq 3,9$  mmol/l (70 mg/dl), Hypoglykämie-Wahrnehmung und orale Behandlung durch Kind oder Eltern
  - **Asymptomatische Hypoglykämie:** Asymptomatische Episode mit einem Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl
  - **Wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämien:** Symptomatische Episode die nicht durch eine PG-Messung bestätigt wurde (aber wahrscheinlich durch einen Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl ausgelöst wurde)
  - **Relative Hypoglykämien:** Symptomatische Episode mit einem Blutzuckerwert  $> 70$  mg/dl und Hypoglykämie-Wahrnehmung

Die während der Studie aufgetretenen hypoglykämischen Episoden wurden auf dem UE-Dokumentationsbogen als UE erfasst, wenn sie die Definition für ein SUE oder medizinisches Ereignis von besonderem Interesse (MESI, *medical event of special interest*) erfüllten. Jegliche Hypoglykämie-Episode, welche die ADA-Definition für eine schwere Hypoglykämie erfüllte, wurde ebenso als MESI in dieser Studie bewertet.

Die Anzahl nächtlicher behandlungsbedingter Hypoglykämien und allgemein behandlungsbedingter Hypoglykämien wurde mittels eines negativen binomialen Regressionsmodells mit einer Log-Link-Funktion analysiert sowie dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*, in welcher eine Hypoglykämie als behandlungsbedingt erachtet wurde. Das Modell berücksichtigte die Behandlung, Geschlecht, Region und Altersgruppe als fixe Effekte.

Die primäre Analyse für den Endpunkt Hypoglykämien vergleicht die Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anzahl der Gesamtereignisse pro 100 Patientenjahre.

Für beide Behandlungsarme werden deskriptiv - basierend auf dem SAS - jeweils die Anzahl Patienten (N), die Anzahl an Ereignissen (E), die Rate an Ereignissen ( $R=E/100$  Patientenjahre), sowie das Verhältnis der beiden Raten ( $RR=R/R$ ) dargestellt. Die statistischen Analysen zum Endpunkt Hypoglykämien basieren gemäß Studienprotokoll für N, E, und R auf dem SAS und für RR auf dem FAS, um Konsistenz innerhalb des von Novo Nordisk durchgeführten globalen Phase-IIIa-Programms zu gewährleisten.

ADA: *American Diabetes Associations*, FAS: *Full analysis set*; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ISPAD: *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*; UE: Unerwünschtes Ereignis; PG: Plasmagluucose; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis); SAS: *Safety analysis set*; MESI: *Medical event of special interest*

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigte und schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition 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 |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Schwere Hypoglykämien                   | s.u.                                  | nein                        | ja                                  | unklar                                | ja                      | s.u.                          |
| Nicht-schwere Hypoglykämien             | s.u.                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | s.u.                          |
| <b>NN1250-3561 (Hauptstudie)</b>        | <b>niedrig</b>                        | <b>nein</b>                 | <b>ja</b>                           | <b>ja</b>                             | <b>ja</b>               | <b>niedrig</b>                |
| <b>NN1250-3561 (Verlängerungsphase)</b> | <b>hoch</b>                           | <b>nein</b>                 | <b>ja</b>                           | <b>ja</b>                             | <b>ja</b>               | <b>hoch</b>                   |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bestätigte Hypoglykämien setzen sich nach Novo Nordisk Definition zusammen aus schweren Hypoglykämien und nicht-schweren Hypoglykämien (symptomatisch und asymptomatisch). Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes schwere Hypoglykämien wird für die Hauptstudie NN1250-3561 als niedrig angesehen, obwohl aufgrund des subjektiven Kriteriums „veränderter Geisteszustand“ zusammen mit dem *open label* Design eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Da es sich aber um die gebräuchliche und validierte Definition dieser Ergebnisse bei Kindern handelt, werden die Ergebnisse des Endpunktes als valide eingestuft.

In Studie NN1250-3561 erhielten > 45 % der Kinder und Jugendlichen vor Beginn der Studie bereits Insulin detemir und mussten für den Insulin detemir Arm nicht umgestellt werden. Eine Umstellung auf ein anderes Insulin, für das zudem zum Zeitpunkt der Studie in dieser Population noch wenige Erfahrungswerte vorlagen, geht in der Einstellungsphase nicht ohne ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien einher. Ein solches Risiko bestand für > 45 % der Patienten im Insulin detemir nicht, weswegen diese Patienten in der Einstellungsphase einen Vorteil besaßen.

Das Verzerrungspotenzial für bestätigte Hypoglykämien wird für die Hauptstudie NN1250-3561 als niedrig eingestuft, die Ergebnisse sollten jedoch vor dem Hintergrund der nicht-benötigten Umstellung für einige Patienten im Insulin detemir Arm mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Analyse der Hypoglykämien erfolgte jeweils mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*. Als Datengrundlage für die Berechnung der Ereigniszahlen und Ereignisraten diente das *safety analysis set*, welches aus sämtlichen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Insulin degludec oder Insulin detemir) erhalten hatten. Die statistische Analyse anhand des Regressionsmodells wurde jedoch als konfirmatorische Untersuchung angesehen und basierte daher auf dem *full analysis set*. Die angewendete statistische Methode wurde als adäquat eingestuft, die Ergebnisse wurden komplett berichtet.

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

Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, ferner sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Da zusätzlich auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist, ergibt sich für die Hypoglykämien in der Hauptstudie keine davon abweichende Einschätzung.

In der 26-wöchigen Verlängerungsphase zur Beurteilung der Langzeitsicherheit war die Teilnahme freiwillig. Die Verlängerungsphase diente der Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten. Es war den Patienten nach der randomisierten Phase freigestellt, die zugeteilte Behandlung weiterzuführen oder die Studie und die Behandlung zu beenden. Die Patienten wurden nicht neu randomisiert und somit war eine adäquate Randomisierung nicht mehr gewährleistet. Die IQWiG/G-BA Kriterien für ein hohes Verzerrungspotential anwendend, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase formal ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dennoch sind die Daten der Verlängerungsphase aus medizinischer/klinischer Sicht als hoch-valide in der Erhebung der Langzeit-Sicherheits und Effektivitätsdaten anzusehen und werden im Dossier dargestellt.

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 4-41: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung   | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|--|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174            | 169 (97,1)         | 4.988          | 5.812          | 3,07                     | 1,06            | 0,05            | 1,13                    |
| IDet   | 175            | 161 (92,0)         | 4.722          | 5.579          | [1,07; 8,80]             | [1,00; 1,11]    | [0,00; 0,10]    | [0,90; 1,41]            |
| <b>Woche 52</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174            | 171 (98,3)         | 9.317          | 5.771          | 2,61                     | 1,02            | 0,02            | 1,11                    |
| IDet   | 175            | 168 (96,0)         | 7.967          | 5.405          | [0,66; 10,37]            | [0,99; 1,06]    | [-0,01; 0,06]   | [0,89; 1,38]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Unadjustierte <i>crude</i> Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |

Tabelle 4-42: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung  | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|---|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|   |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>   |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg  | 174            | 24 (13,8)          | 44             | 51             | 1,45                     | 1,38            | 0,04            | 1,22                    |
| IDet  | 175            | 17 (9,7)           | 34             | 40             | [0,74; 2,83]             | [0,77; 2,49]    | [-0,03; 0,10]   | [0,57; 2,62]            |
| <b>Woche 52</b>   |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg  | 174            | 31 (17,8)          | 82             | 51             | 1,28                     | 1,22            | 0,03            | 1,30                    |
| IDet  | 175            | 24 (13,7)          | 48             | 33             | [0,71; 2,32]             | [0,75; 1,98]    | [-0,04; 0,10]   | [0,64; 2,64]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |

Tabelle 4-43: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung   | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|--|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174            | 169 (97,1)         | 4.976          | 5.799          | 3,07                     | 1,06            | 0,05            | 1,13                    |
| IDet   | 175            | 161 (92,0)         | 4.714          | 5.570          | [1,07; 8,80]             | [1,00; 1,11]    | [0,00; 0,10]    | [0,90; 1,41]            |
| <b>Woche 52</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174            | 171 (98,3)         | 9.301          | 5.761          | 2,61                     | 1,02            | 0,02            | 1,11                    |
| IDet   | 175            | 168 (96,0)         | 7.952          | 5.395          | [0,66; 10,37]            | [0,99; 1,06]    | [-0,01; 0,06]   | [0,89; 1,38]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>2 Unadjustierte <i>crude</i> Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |

Tabelle 4-44: Ergebnisse für bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk  
Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung   | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|--|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174            | 111 (63,8)         | 518            | 604            | 1,17                     | 1,10            | 0,05            | 0,96                    |
| IDet   | 175            | 108 (61,7)         | 604            | 714            | [0,75; 1,83]             | [0,95; 1,27]    | [-0,04; 0,15]   | [0,70; 1,34]            |
| <b>Woche 52</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174            | 133 (76,4)         | 973            | 603            | 1,39                     | 1,09            | 0,07            | 0,99                    |
| IDet   | 175            | 125 (71,4)         | 1.120          | 760            | [0,85; 2,28]             | [0,98; 1,22]    | [-0,02; 0,15]   | [0,72; 1,34]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a nicht vorhanden (Daten nicht geeignet für statistisches Modell); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |

Tabelle 4-45: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung   | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|--|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 170            | 149 (87,6)         | 1.762          | 5.355          | 1,02                     | 1,01            | 0,01            | 1,03                    |
| IDet   | 167            | 145 (86,8)         | 1.785          | 5.478          | [0,53; 1,96]             | [0,93; 1,10]    | [-0,06; 0,08]   | [0,79; 1,33]            |
| <b>Woche 52</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 170            | 167 (98,2)         | 6.091          | 5.612          | 3,12                     | 1,04            | 0,04            | 1,05                    |
| IDet   | 167            | 158 (94,6)         | 5.030          | 5.275          | [0,82; 11,88]            | [1,00; 1,08]    | [0,00; 0,08]    | [0,83; 1,32]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Unadjustierte <i>crude</i> Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |

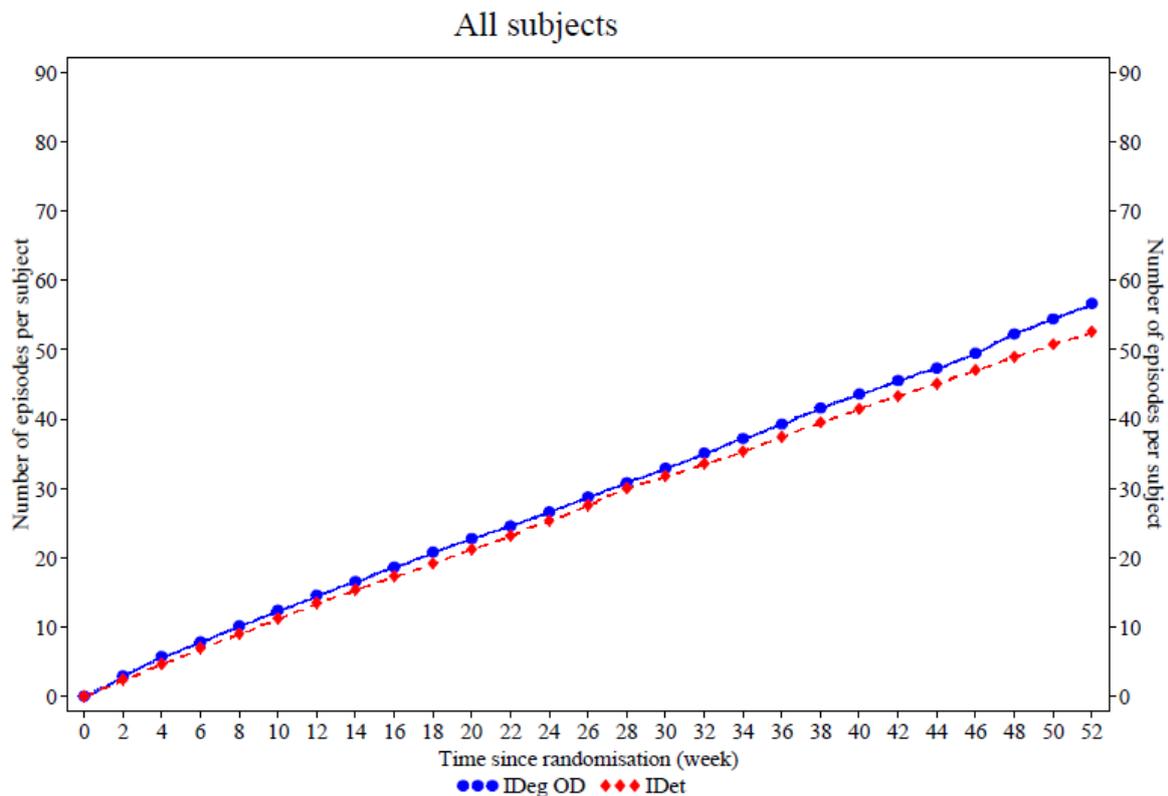


Abbildung 4-4: Auftreten von bestätigten Hypoglykämien (Novo Nordisk Definition) über 52 Wochen in Studie NN1250-3561

Die Rate der bestätigten Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition war sowohl zu Woche 26, als auch zu Woche 52 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war dementsprechend zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,13 [95 %-KI: 0,90; 1,41]) und zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,11 [95 %-KI: 0,89; 1,38]) nicht signifikant (siehe Tabelle 4-41). Über die gesamte Studiendauer von 52 Wochen verliefen die Hypoglykämie-Kurven der beiden Behandlungsarme parallel (Abbildung 4-4).

In Bezug auf die schweren Hypoglykämien wurde unter Insulin degludec eine numerisch erhöhte Rate im Vergleich zu Insulin detemir beobachtet sowohl nach 26 Wochen (Rate pro 100 Patientenjahre: 51 vs. 40) als auch nach 52 Wochen (Rate pro 100 Patientenjahre: 51 vs. 33). Der Unterschied war zwischen beiden Behandlungsgruppen weder zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,22 [95 %-KI 0,57; 2,62]), noch zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,30 [95 %-KI 0,64; 2,64]) signifikant unterschiedlich Tabelle 4-42. Insgesamt wurden bei Insulin degludec 46 von 61 (75 %) bestätigten schweren hypoglykämischen Episoden nach Woche 52 über das subjektive Kriterium „veränderter Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe“ klassifiziert [6,7]; bei Insulin detemir waren es 18 von 38 (47 %).

Die Raten der nicht-schweren Hypoglykämien waren ebenfalls zu beiden Zeitpunkten (Woche 26 und Woche 52) vergleichbar (Rate Ratio: 1,13 [95 %-KI 0,90; 1,41] und 1,11 [95 %-KI 0,89; 1,38]) (Tabelle 4-43).

Nächtliche bestätigte Hypoglykämien traten in beiden Behandlungsgruppen, sowohl zu Woche 26 (Rate Ratio: 0,96 [95 %-KI: 0,70; 1,34]), als auch zu Woche 52 (Rate Ratio: 0,99 [95 %-KI: 0,72; 1,34]) etwa gleich häufig auf (Tabelle 4-44).

Die Raten der bestätigten Hypoglykämien waren auch in der Erhaltungsphase, zwischen Woche 16 und 26 (Rate Ratio: 1,03 [95 %-KI: 0,79; 1,33]), sowie zwischen Woche 16 und 52 (Rate Ratio: 1,05 [95 %-KI: 0,83; 1,32]) nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-45).

**Sensitivitätsanalysen**

Tabelle 4-46: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung   | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|--|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174            | 156 (89,7)         | 2.974          | 3.466          | 1,31                     | 1,03            | 0,03            | 1,26                    |
| IDet   | 175            | 152 (86,9)         | 2.553          | 3.017          | [0,67; 2,57]             | [0,96; 1,11]    | [-0,04; 0,10]   | [0,97; 1,62]            |
| <b>Woche 52</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174            | 163 (93,7)         | 5.495          | 3.404          | 1,35                     | 1,02            | 0,02            | 1,20                    |
| IDet   | 175            | 160 (91,4)         | 4.506          | 3.057          | [0,60; 3,07]             | [0,97; 1,09]    | [-0,03; 0,08]   | [0,93; 1,56]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Unadjustierte <i>crude</i> Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |

Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwere nächtliche Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung  | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |            |
|---|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|------------|
|   |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup> | RD <sup>2</sup> | Rate Ratio |
| <b>Woche 26</b>   |                |                    |                |                |                          |                 |                 |            |
| IDeg  | 174            | 5 (2,9)            | 8              | 9              | 1,01                     | 1,01            | 0,00            | n.a.       |
| IDet  | 175            | 5 (2,9)            | 6              | 7              | [0,29; 3,54]             | [0,30; 3,41]    | [-0,03; 0,04]   |            |
| <b>Woche 52</b>   |                |                    |                |                |                          |                 |                 |            |
| IDeg  | 174            | 10 (5,7)           | 18             | 11             | 1,12                     | 1,12            | 0,01            | n.a.       |
| IDet  | 175            | 9 (5,1)            | 10             | 7              | [0,45; 2,84]             | [0,47; 2,68]    | [-0,04; 0,05]   |            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a nicht vorhanden (Daten nicht geeignet für statistisches Modell); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Unadjustierte <i>crude</i> Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |            |

Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung  | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|---|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|   |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>   |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg  | 174            | 76 (43,7)          | 267            | 311            | 1,21                     | 1,11            | 0,04            | 1,14                    |
| IDet  | 175            | 71 (40,6)          | 268            | 317            | [0,77; 1,91]             | [0,89; 1,38]    | [-0,06; 0,14]   | [0,76; 1,72]            |
| <b>Woche 52</b>   |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg  | 174            | 101 (58,0)         | 506            | 313            | 1,74                     | 1,22            | 0,12            | 1,26                    |
| IDet  | 175            | 82 (46,9)          | 538            | 365            | [1,10; 2,77]             | [1,02; 1,46]    | [0,02; 0,21]    | [0,85; 1,89]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |

Tabelle 4-49: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwere Hypoglykämien nach Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung  | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|---|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|   |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>   |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg  | 170            | 7 (4,1)            | 12             | 37             | 0,94                     | 0,94            | 0,00            | 0,84                    |
| IDet  | 167            | 7 (4,2)            | 12             | 37             | [0,31; 2,82]             | [0,34; 2,63]    | [-0,06; 0,06]   | [0,23; 2,99]            |
| <b>Woche 52</b>   |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg  | 170            | 20 (11,8)          | 50             | 46             | 1,09                     | 1,06            | -0,01           | 1,36                    |
| IDet  | 167            | 16 (9,6)           | 26             | 27             | [0,53; 2,24]             | [0,58; 1,96]    | [-0,08; 0,06]   | [0,60; 3,08]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |

Tabelle 4-50: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition nach Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung      | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                           |                            |                         |
|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
|                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup>           | RD <sup>3</sup>            | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b> |                |                    |                |                |                          |                           |                            |                         |
| IDeg            | 170            | 125 (73,5)         | 1.024          | 3.112          | 1,09                     | 0,99                      | 0,01                       | 1,15                    |
| IDet            | 167            | 118 (70,7)         | 950            | 2.916          | [0,66; 1,80]             | [0,88; 1,12]              | [-0,08; 0,10]              | [0,84; 1,57]            |
| <b>Woche 52</b> |                |                    |                |                |                          |                           |                            |                         |
| IDeg            | 170            | 151 (88,8)         | 3.545          | 3.266          | 1,47                     | 1,07                      | 0,06                       | 1,13                    |
| IDet            | 167            | 139 (83,2)         | 2.903          | 3.044          | [0,77; 2,81]             | [0,98; 1,16] <sup>5</sup> | [-0,02; 0,13] <sup>5</sup> | [0,84; 1,52]            |

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

1 Deskriptive Werte aus dem *safety analysis set*.

2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit *Logit-Link* Funktion für OR und *Log-Link* Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

5 Unadjustierte *crude* Werte basierend auf dem *full analysis set*.

Die Raten der nicht-schweren Hypoglykämien nach IQWiG-Definition waren ebenfalls zu beiden Zeitpunkten (Woche 26 und Woche 52) vergleichbar (Rate Ratio: 1,26 [95 %-KI 0,97; 1,62] und 1,20 [95 %-KI 0,93; 1,56]) (Tabelle 4-46).

Schwere nächtliche Hypoglykämien traten in beiden Behandlungsgruppen (Insulin degludec vs. Insulin detemir) während 26 Wochen (Rate pro 100 Patientenjahre: 9 vs. 7) und während 52 Wochen (Rate pro 100 Patientenjahre: 11 vs. 7) sehr selten auf (Tabelle 4-47). Die Berechnung der Rate Ratios in einem adjustierten Modell war aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht möglich.

Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG-Definition traten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf (Rate Ratio: Woche 26: 1,14 [95 %-KI 0,76; 1,72]; Woche 52: 1,26 [95 %-KI 0,85; 1,89]) (Tabelle 4-48).

Auch in der Erhaltungsphase waren die Behandlungsgruppen vergleichbar in Bezug auf das Auftreten schwerer Hypoglykämien (Rate Ratio: Woche 26: 0,84 [95 %-KI 0,23; 2,99]; Woche 52: 1,36 [95 %-KI 0,60; 3,08]) (Tabelle 4-49) und nicht-schwerer Hypoglykämien

(Rate Ratio: Woche 26: 1,15 [95 %-KI 0,84; 1,57]; Woche 52: 1,13 [95 %-KI 0,84; 1,52])  
(Tabelle 4-50).

Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung   | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |      |      |                         |
|--|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|------|------|-------------------------|
|  |                |                    |                |                | OR                       | RR   | RD   | Rate Ratio <sup>2</sup> |
| <b>Woche 26</b>  |                |                    |                |                |                          |      |      |                         |
| IDeg   | 174            | 174 (100,0)        | 11.835         | 13.791         | n.a.                     | n.a. | n.a. | 1,13<br>[0,94; 1,34]    |
| IDet   | 175            | 175 (100,0)        | 11.051         | 13.058         |                          |      |      |                         |
| <b>Woche 52</b>  |                |                    |                |                |                          |      |      |                         |
| IDeg   | 174            | 174 (100,0)        | 21.784         | 13.492         | n.a.                     | n.a. | n.a. | 1,10<br>[0,92; 1,32]    |
| IDet   | 175            | 175 (100,0)        | 18.489         | 12.543         |                          |      |      |                         |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a nicht vorhanden (Berechnung nicht möglich); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |      |      |                         |

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung   | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|--|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174            | 24 (13,8)          | 44             | 51             | 1,45                     | 1,38            | 0,04            | 1,22                    |
| IDet   | 175            | 17 (9,7)           | 34             | 40             | [0,74; 2,83]             | [0,77; 2,49]    | [-0,03; 0,10]   | [0,57; 2,62]            |
| <b>Woche 52</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174            | 31 (17,8)          | 82             | 51             | 1,28                     | 1,22            | 0,03            | 1,30                    |
| IDet   | 175            | 24 (13,7)          | 48             | 33             | [0,71; 2,32]             | [0,75; 1,98]    | [-0,04; 0,10]   | [0,64; 2,64]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a nicht vorhanden (Daten nicht geeignet für statistisches Modell); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |

Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung   | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |      |      |                         |
|--|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|------|------|-------------------------|
|  |                |                    |                |                | OR                       | RR   | RD   | Rate Ratio <sup>2</sup> |
| <b>Woche 26</b>  |                |                    |                |                |                          |      |      |                         |
| IDeg   | 174            | 174 (100)          | 11.791         | 13.740         | n.a.                     | n.a. | n.a. | 1,13                    |
| IDet   | 175            | 175 (100)          | 11.017         | 13.018         |                          |      |      | [0,94; 1,34]            |
| <b>Woche 52</b>  |                |                    |                |                |                          |      |      |                         |
| IDeg   | 174            | 174 (100)          | 21.702         | 13.442         | n.a.                     | n.a. | n.a. | 1,10                    |
| IDet   | 175            | 175 (100)          | 18.441         | 12.510         |                          |      |      | [0,92; 1,32]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a nicht vorhanden (Berechnung nicht möglich); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |      |      |                         |

Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung   | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|--|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174            | 143 (82,2)         | 1.289          | 1.502          | 1,03                     | 0,99            | -0,01           | 0,97                    |
| IDet   | 175            | 145 (82,9)         | 1.467          | 1.733          | [0,58; 1,83]             | [0,90; 1,09]    | [-0,09; 0,07]   | [0,75; 1,25]            |
| <b>Woche 52</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 174            | 154 (88,5)         | 2.381          | 1.475          | 1,16                     | 1,01            | 0,01            | 0,99                    |
| IDet   | 175            | 153 (87,4)         | 2.609          | 1.770          | [0,60; 2,25]             | [0,94; 1,09]    | [-0,06; 0,08]   | [0,77; 1,27]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Unadjustierte <i>crude</i> Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |

Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition nach Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7,94]

| Behandlung   | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|--|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 170            | 162 (95,3)         | 4.121          | 12.525         | 1,15                     | 1,01            | 0,01            | 1,02                    |
| IDet   | 167            | 158 (94,6)         | 4.129          | 12.672         | [0,43; 3,08]             | [0,96; 1,06]    | [-0,04; 0,05]   | [0,83; 1,25]            |
| <b>Woche 52</b>  |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| IDeg   | 170            | 170 (100)          | 14.070         | 12.963         | n.a.                     | 1,02            | 0,02            | 1,04                    |
| IDet   | 167            | 163 (97,6)         | 11.567         | 12.130         |                          | [1,00; 1,05]    | [0,00; 0,05]    | [0,85; 1,26]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a nicht vorhanden (Berechnung nicht möglich); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Unadjustierte <i>crude</i> Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |

Die Rate der bestätigten Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition war sowohl zu Woche 26, als auch zu Woche 52 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war dementsprechend zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,13 [95 %-KI 0,94; 1,34]) und zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,10 [95 %-KI 0,92; 1,32]) nicht signifikant (Tabelle 4-51).

In Bezug auf die Rate der schweren Hypoglykämien war zwischen beiden Behandlungsgruppen weder zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,22 [95 %-KI 0,57; 2,62]) noch zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,30 [95 %-KI 0,64; 2,64]) ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (Tabelle 4-52).

Nicht-schwere Hypoglykämien waren ebenfalls zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,13 [95 %-KI 0,94; 1,34]) und zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,10 [95 %-KI 0,92; 1,32]) vergleichbar (Tabelle 4-53).

Nächtliche bestätigte Hypoglykämien traten in beiden Behandlungsgruppen, sowohl zu Woche 26 (Rate Ratio: 0,97 [95 %-KI 0,75; 1,25]), als auch zu Woche 52 (Rate Ratio: 0,99 [95 %-KI 0,77; 1,27]) etwa gleich häufig auf (Tabelle 4-54).

Die Raten der bestätigten Hypoglykämien waren auch in der Erhaltungsphase, zwischen Woche 16 und 26 (Rate Ratio: 1,02 [95 %-KI 0,83; 1,25]), sowie zwischen Woche 16 und 52 (Rate Ratio: 1,04 [95 %-KI 0,85; 1,26]) nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-55).

## Fazit

Die Rate an Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition war zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigten das Ergebnis der Hauptanalysen. So waren bestätigte, schwere und nicht-schwere Hypoglykämien in der Gesamtzeit, der Erhaltungsphase und nachts auch nach IQWiG oder nach ISPAD/ADA Definition zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Insulin degludec und Insulin detemir zeigen bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Hypoglykämien keine Unterschiede.

*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 für das Anwendungsgebiet E nur eine Studie identifiziert wurde.

### 4.3.1.3.1.6 Gemeinsame Betrachtung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von der gemeinsamen Betrachtung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und Hypoglykämien

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| NN1250-3561  | Auftreten von Hypoglykämien (siehe 4.3.1.3.1.5) unter Berücksichtigung des HbA <sub>1c</sub> (siehe 4.3.1.3.1.1). |
| HbA <sub>1c</sub> : Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins |   |

*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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt HbA<sub>1c</sub>-Wertes und Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                           | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| NN1250-3561 (Hauptstudie)        | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| NN1250-3561 (Verlängerungsphase) | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.5 für die beiden Endpunkte „Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes“ und Hypoglykämien in der Hauptstudie von NN1250-3561 ein niedriges Verzerrungspotenzial festgestellt wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung dieser beiden Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

In der 26-wöchigen Verlängerungsphase zur Beurteilung der Langzeitsicherheit war die Teilnahme freiwillig. Die Verlängerungsphase diente der Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten. Es war den Patienten nach der randomisierten Phase freigestellt, die zugeteilte Behandlung weiterzuführen oder die Studie und die Behandlung zu beenden. Die Patienten wurden nicht neu randomisiert und somit war eine adäquate Randomisierung nicht mehr gewährleistet. Die IQWiG/G-BA Kriterien für ein hohes Verzerrungspotential anwendend, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase formal ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf. Dennoch sind die Daten der Verlängerungsphase aus medizinischer/klinischer Sicht als hoch-valide in der Erhebung der Langzeit-Sicherheits- und Effektivitätsdaten anzusehen und werden im Dossier dargestellt.

*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.*

Die Blutzuckersenkung gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert war unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin detemir bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar.

Auch bei den Hypoglykämien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In der gemeinsamen Betrachtung der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und der Hypoglykämien ergab sich somit eine vergleichbare Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin detemir.

*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 für das Anwendungsgebiet E nur eine Studie identifiziert wurde.

#### 4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| NN1250-6135  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gesamtrate UE:</b> Jegliches unerwünschte medizinische Vorkommnis unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung, das im <i>safety analysis set</i> während der Behandlung auftrat.</li> <li>• <b>SUE:</b> Bei jeglicher Dosierung aufgetretenes Ereignis mit einer der folgenden Konsequenzen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tod</li> <li>○ Lebensbedrohliches Ereignis</li> <li>○ Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes</li> <li>○ Persistente oder signifikante Behinderung/Unzurechnungsfähigkeit</li> <li>○ Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler</li> <li>○ Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, aber den Patienten gefährden und medizinische oder chirurgische Interventionen bedürfen</li> </ul> <p style="margin-left: 20px;">Alle SUE wurden mittels MedDRA Version 13.1. kodiert.</p> </li> <li>• <b>Therapieabbruch aufgrund UE:</b> Jedes UE, aufgrund dessen ein Behandlungsabbruch erforderlich war.</li> </ul> <p style="margin-left: 20px;">Die Auswertung des Endpunktes erfolgte basierend auf dem SAS.</p> |
| <p>MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; SAS: <i>Safety analysis set</i>, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis</p> |   |

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Unerwünschte Ereignisse                            | s.u.                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | s.u.                          |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse             | s.u.                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | s.u.                          |
| Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse | s.u.                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | s.u.                          |
| <b>NN1250-3561 (Hauptstudie)</b>                   | <b>niedrig</b>                        | <b>nein</b>                 | <b>ja</b>                           | <b>ja</b>                             | <b>ja</b>               | <b>niedrig</b>                |
| <b>NN1250-3561 (Verlängerungsphase)</b>            | <b>hoch</b>                           | <b>nein</b>                 | <b>ja</b>                           | <b>ja</b>                             | <b>ja</b>               | <b>hoch</b>                   |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wird für die Hauptstudie von NN1250-3561 als niedrig angesehen. Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte für das *safety analysis set*, d. h. es wurden alle Patienten für die Auswertung berücksichtigt, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse vom Prüfarzt dokumentiert und bewertet, die durch den Studienteilnehmer bei der Studienvisite berichtet oder durch den Prüfarzt beobachtet wurden.

Die Studie wurde mit offenem Design durchgeführt, da eine Verblindung entweder ein *double-dummy*-Design oder aber einen Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens) erfordert hätte. Ersteres hätte eine höhere Belastung für jeden Patienten aufgrund doppelter Spritzenanzahl bedeutet, und Letzteres die Verwendung von Einmal-Insulinspritzen zur Applikation des Basalinsulins, die jedoch eine in Deutschland unübliche Methode darstellt. Die Verblindung der Endpunkterheber war daher nicht gegeben. Für den Endpunkt

unerwünschte Ereignisse ist dadurch kein erhöhtes Verzerrungspotenzial zu erwarten. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, ferner sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Da zusätzlich auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Hauptstudie als niedrig einzustufen ist, ergibt sich für die unerwünschten Ereignisse keine davon abweichende Einschätzung.

In der 26-wöchigen Verlängerungsphase zur Beurteilung der Langzeitsicherheit war die Teilnahme freiwillig. Die Verlängerungsphase diente der Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten. Es war den Patienten nach der randomisierten Phase freigestellt, die zugeteilte Behandlung weiterzuführen oder die Studie und die Behandlung zu beenden. Die Patienten wurden nicht neu randomisiert und somit war eine adäquate Randomisierung nicht mehr gewährleistet. Die IQWiG/G-BA Kriterien für ein hohes Verzerrungspotential anwendend, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase formal ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dennoch sind die Daten der Verlängerungsphase aus medizinischer/klinischer Sicht als hoch-valide in der Erhebung der Langzeit-Sicherheits und Effektivitätsdaten anzusehen und werden im Dossier dargestellt.

*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 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7]

| Art des unerwünschten Ereignisses  | Behandlung      | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95%-KI] |                 |                 |  |
|--|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|-------------------------|-----------------|-----------------|--|
|  |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>         | RR <sup>2</sup> | RD <sup>2</sup> |  |
| Unerwünschte Ereignisse  | <b>Woche 26</b> |                |                    |                |                |                         |                 |                 |  |
|  | IDeg            | 174            | 145 (83,3)         | 810            | 944            | 1,16                    | 1,03            | 0,02            |  |
|  | IDet            | 175            | 142 (81,1)         | 761            | 899            | [0,67; 2,01]            | [0,93; 1,13]    | [-0,06; 0,10]   |  |
|  | <b>Woche 52</b> |                |                    |                |                |                         |                 |                 |  |
|  | IDeg            | 174            | 161 (92,5)         | 1.462          | 906            | 1,42                    | 1,03            | 0,03            |  |
|  | IDet            | 175            | 157 (89,7)         | 1.266          | 859            | [0,67; 3,00]            | [0,97; 1,10]    | [-0,03; 0,09]   |  |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse   | <b>Woche 26</b> |                |                    |                |                |                         |                 |                 |  |
|  | IDeg            | 174            | 12 (6,9)           | 15             | 17             | 1,10                    | 1,10            | 0,01            |  |
|  | IDet            | 175            | 11 (6,3)           | 15             | 18             | [0,47; 2,57]            | [0,50; 2,42]    | [-0,05; 0,06]   |  |
|  | <b>Woche 52</b> |                |                    |                |                |                         |                 |                 |  |
|  | IDeg            | 174            | 18 (10,3)          | 25             | 15             | 1,15                    | 1,13            | 0,01            |  |
|  | IDet            | 175            | 16 (9,1)           | 24             | 16             | [0,56; 2,33]            | [0,60; 2,15]    | [-0,05; 0,07]   |  |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen  | <b>Woche 26</b> |                |                    |                |                |                         |                 |                 |  |
|  | IDeg            | 174            | 0                  | 0              | n.a.           | n.a.                    | n.a.            | n.a.            |  |
|  | IDet            | 175            | 2 (1,1)            | 2              | n.a.           | n.a.                    | n.a.            | n.a.            |  |
|  | <b>Woche 52</b> |                |                    |                |                |                         |                 |                 |  |
|  | IDeg            | 174            | 0                  | 0              | n.a.           | n.a.                    | n.a.            | n.a.            |  |
|  | IDet            | 175            | 3 (1,7)            | 3              | n.a.           | n.a.                    | n.a.            | n.a.            |  |
| E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse ( <i>safety analysis set</i> ); n.a.: nicht vorhanden (Berechnung nicht möglich); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.a.: nicht vorhanden; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |  |
| 1 Deskriptive Werte basierend auf dem <i>safety analysis set</i>   |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |  |
| 2 Unadjustierte <i>crude</i> Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i> .  |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |  |

In Bezug auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse waren beide Behandlungsarme Insulin degludec und Insulin detemir zu beiden Zeitpunkten vergleichbar (Rate pro 100 Patientenjahre: Woche 26: 944 und 899; Woche 52: 906 und 859). Auch die Odds Ratios zeigen keinen Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin detemir (unadjustiertes Odds Ratio: Woche 26: 1,16 [95%-KI 0,67; 2,01]; Woche 52: 1,42 [95%-KI 0,67; 3,00]). Die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren insgesamt sehr gering und zeigten ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen keine erkennbaren Unterschiede (Rate pro 100 Patientenjahre: Woche 26: 17 und 18; Woche 52: 15 und 16) (Odds Ratio: Woche 26: 1,10 [95%-KI 0,47; 2,57]; Woche 52: 1,15 [95%-KI 0,56; 2,33]). Insgesamt brachen nur drei

Patienten, alle aus dem Insulin detemir Arm, die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Tabelle 4-60).

## Fazit

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Studie NN1250-3561 weisen keine Unterschiede in der Sicherheit zwischen Insulin degludec und Insulin detemir auf. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten nur unter Insulin detemir auf.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für das Anwendungsgebiet E nur eine Studie identifiziert wurde.

### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie NN1250-3561 wird im Wesentlichen durch drei Aspekte erschwert [42]:

**Kein Beweischarakter:** Die Subgruppenanalysen wurden in Studie NN1250-3561 nicht *a priori* geplant und waren nicht Bestandteil des Studienprotokolls. Wenn Subgruppenanalysen bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale *post hoc* stattfinden, können ihre Ergebnisse gemäß IQWiG Methoden nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden [42].

**Multiples Testen:** Insgesamt wurden für Studie NN1250-3561 112 Subgruppenanalysen durchgeführt. Davon zeigten 18 Subgruppen einen Hinweis und 3 Subgruppen Belege für Interaktionen mit dem Behandlungseffekt. Die Belege für Interaktion fanden sich dabei nur nach der Verlängerungsphase. Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht eine recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen bei verschiedenen Definitionen von Hypoglykämien durchgeführt. Diese Definitionen überlappen sich teilweise oder sogar ganz, wodurch ein zufällig signifikantes Ergebnis mehrfach in Erscheinung treten kann. Insgesamt wurden aus Studie NN1250-3561 keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen abgeleitet.

**Geringe Power:** Die Studie NN1250-3561 wurde mit 350 Teilnehmern darauf ausgelegt, die Nicht-Unterlegenheit bezüglich des primären Endpunkts, der Veränderung im HbA<sub>1c</sub>-Wert zu zeigen. Somit erreichen die Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das inferenzstatistische Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sollten unter Beachtung der drei oben angesprochenen Aspekte in Bewertungen einfließen und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren [42].

Der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen muss gemäß IQWiG Vorgaben anhand eines adäquaten Homogenitäts- bzw. Interaktionstests vorgenommen werden. Der Befund, dass in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde, in einer anderen aber nicht, kann (inferenzstatistisch) nicht als das Vorliegen eines Subgruppeneffekt interpretiert werden [42]. Voraussetzung für einen Hinweis bzw. Beleg auf unterschiedliche Subgruppeneffekte war im vorliegenden Dossier eine statistische Interaktion mit  $p < 0,20$  bzw.  $p < 0,05$ . Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse wurden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt.

Um im vorliegenden Dossier die geforderten Subgruppeneffekte darzustellen, wurden die Subgruppenanalysen *post hoc* für alle Endpunkte für die im Dossier geforderten Faktoren durchgeführt:

- Altersgruppen (1-5 Jahre, 6-11 Jahre, 12-17 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Europa, Japan, Nordamerika, Südafrika)
- HbA<sub>1c</sub> Ausgangswert (< 8,0 %; ≥ 8,0 %)

Im vorliegenden Dossier wurden zunächst die Interaktionstests pro Endpunkt und Subgruppenmerkmal dargestellt. Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden nur für Endpunkte dargestellt, für die sich zumindest ein Hinweis auf Interaktion zeigte ( $p < 0,20$ ). Sämtliche Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Modul 5 [94].

Tabelle 4-61: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie NN1250-3561 [94]

| Endpunkt   | Subgruppenmerkmal               | Subgruppenausprägung                  | Interaktionstest (p-Wert <sup>1</sup> ) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe |          |
|--|---------------------------------|---------------------------------------|---|----------|
|  |                                 |                                       | Woche 26  | Woche 52 |
| Gesamtmortalität   | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                | n.a.  | n.a.     |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                    | n.a.  | n.a.     |
|  | Region                          | Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika | n.a.  | n.a.     |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                      | n.a.  | n.a.     |
| Veränderung im HbA <sub>1c</sub> -Wert                             | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                | 0,7531  | 0,6478   |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                    | 0,7987  | 0,8140   |
|  | Region                          | Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika | 0,1979  | 0,3560   |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                      | 0,2065  | 0,2772   |
| Hyperglykämien mit Ketose  | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                | 0,69  | 0,88     |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                    | 0,69  | 0,26     |
|  | Region                          | Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika | 0,62  | n.a.     |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                      | 0,48  | 0,77     |
| Bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition <sup>2</sup> | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                | 0,46  | 0,192    |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                    | 0,223   | 0,136    |
|  | Region                          | Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika | 0,75  | 0,44     |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                      | 0,212   | 0,34     |
| Schwere Hypoglykämien  | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                | 0,99  | 0,86     |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                    | 0,89  | 0,40     |

| Endpunkt   | Subgruppenmerkmal               | Subgruppenausprägung                     | Interaktionstest (p-Wert <sup>1</sup> ) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe |          |
|--|---------------------------------|--|---|----------|
|  |                                 |  | Woche 26  | Woche 52 |
|  | Region                          | Europa; Japan;<br>Nordamerika; Südafrika | 0,69  | 0,48     |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                         | 0,25  | 0,45     |
| Nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition <sup>2</sup>                      | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                   | 0,46  | 0,188    |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                       | 0,217   | 0,136    |
|  | Region                          | Europa; Japan;<br>Nordamerika; Südafrika | 0,74  | 0,44     |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                         | 0,215   | 0,34     |
| Bestätigte nächtliche <sup>3</sup> Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition <sup>2</sup> | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                   | 0,44  | 0,111    |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                       | 0,55  | 0,67     |
|  | Region                          | Europa; Japan;<br>Nordamerika; Südafrika | 0,38  | 0,0596   |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                         | 0,165   | 0,249    |
| Bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition <sup>2</sup> nach Woche 16           | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                   | 0,190   | 0,0766   |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                       | 0,63  | 0,33     |
|  | Region                          | Europa; Japan;<br>Nordamerika; Südafrika | 0,48  | 0,171    |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                         | 0,147   | 0,39     |
| Nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition  | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                   | 0,75  | 0,202    |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                       | 0,28  | 0,0850   |
|  | Region                          | Europa; Japan;<br>Nordamerika; Südafrika | 0,59  | 0,51     |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                         | 0,45  | 0,57     |
| Nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition <sup>4</sup> nach Woche 16               | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                   | 0,50  | 0,0850   |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                       | 0,40  | 0,108    |
|  | Region                          | Europa; Japan;<br>Nordamerika; Südafrika | 0,27  | 0,139    |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                         | 0,43  | 0,67     |
| Nicht-schwere nächtliche <sup>3</sup> Hypoglykämien nach IQWiG Definition <sup>4</sup>     | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                   | 0,29  | 0,0371   |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                       | 0,101   | 0,0574   |
|  | Region                          | Europa; Japan;<br>Nordamerika; Südafrika | 0,62  | 0,120    |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                         | 0,0737  | 0,0410   |
| Schwere nächtliche <sup>3</sup> Hypoglykämien  | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                   | n.a.  | n.a.     |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                       | n.a.  | n.a.     |
|  | Region                          | Europa; Japan;<br>Nordamerika; Südafrika | n.a.  | n.a.     |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                         | n.a.  | n.a.     |
| Schwere  | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                   | n.a.  | 0,0997   |

| Endpunkt   | Subgruppenmerkmal               | Subgruppenausprägung                  | Interaktionstest (p-Wert <sup>1</sup> ) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe |          |
|--|---------------------------------|---------------------------------------|---|----------|
|  |                                 |                                       | Woche 26  | Woche 52 |
| Hypoglykämien nach Woche 16  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                    | 0,73  | 0,30     |
|  | Region                          | Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika | 0,84  | 0,124    |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                      | 0,163   | 0,67     |
| Gesamtrate UE  | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                | 0,197   | 0,0814   |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                    | 0,250   | 0,0689   |
|  | Region                          | Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika | 0,54  | 0,46     |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                      | 0,90  | 0,62     |
| SUE  | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                | 0,0804  | 0,204    |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                    | 0,0776  | 0,0135   |
|  | Region                          | Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika | 0,70  | 0,80     |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                      | 0,92  | 0,29     |
| Therapieabbrüche aufgrund von UE   | Altersgruppe                    | 1-5; 6-11; 12-17 Jahre                | n.a.  | n.a.     |
|  | Geschlecht                      | männlich; weiblich                    | n.a.  | n.a.     |
|  | Region                          | Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika | n.a.  | n.a.     |
|  | HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert | < 8,0 %; ≥ 8,0 %                      | n.a.  | n.a.     |
| ANOVA: Varianzanalyse; HbA <sub>1c</sub> : Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; n.a.: nicht verfügbar (Daten nicht geeignet für statistisches Modell); UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  |                                 |                                       |   |          |
| 1: Interaktionstest für kontinuierliche Endpunkte aus ANOVA Modell adjustiert nach festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, Region, Altersgruppen und dem <i>baseline</i> -Wert als Kovariate. Interaktionstest für dichotome Endpunkte aus einem negativen binomialen Modell adjustiert nach festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, Region und Altersgruppen und dem jeweiligen Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppe |                                 |                                       |   |          |
| 2: Novo Nordisk Definition: Bestätigte Hypoglykämien: Schwere und nicht-schwere Hypoglykämien; Nicht-schwere Hypoglykämie: Dokumentierte Hypoglykämie mit Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l (56 mg/dl) (symptomatisch und asymptomatisch)   |                                 |                                       |   |          |
| 3: von 23:00 Uhr bis 07:00 Uhr   |                                 |                                       |   |          |
| 4: IQWiG Definition: Nicht-schwere Hypoglykämie: Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie mit Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l (56 mg/dl). Die IQWiG Definition wird von Novo Nordisk als Sensitivitätsanalyse betrachtet. Um den Vorgaben des IQWiG nachzukommen, werden in diesem Dossier zusätzlich Subgruppenanalysen zur IQWiG Definition präsentiert.   |                                 |                                       |   |          |

#### 4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität - RCT

In Studie NN1250-3561 traten keine Todesfälle auf. Es wurde entsprechend keine Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtmortalität durchgeführt.

#### 4.3.1.3.2.2 Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes - RCT

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (%) stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Subgruppe  | Behandlung | N  | Behandlungseffekt <sup>3</sup> |
|--|------------|----|--------------------------------|
|  |            |    | IDeg vs. IDet [95 %-KI]        |
|  |            |    | MWD                            |
| <b>26 Wochen</b>   |            |    |                                |
| Europa   | IDeg       | 89 | 0,18 [-0,06; 0,41]             |
|  | IDet       | 93 |                                |
| Japan  | IDeg       | 23 | -0,16 [-0,62; 0,31]            |
|  | IDet       | 32 |                                |
| Nordamerika  | IDeg       | 57 | 0,36 [0,01; 0,71]              |
|  | IDet       | 44 |                                |
| Südafrika  | IDeg       | 5  | -0,46 [-1,31; 0,39]            |
|  | IDet       | 7  |                                |
| ANOVA: Varianzanalyse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler                   |            |    |                                |
| 1 Deskriptive Werte basierend auf dem <i>full analysis set</i>   |            |    |                                |
| 2 Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode fortgeschrieben.  |            |    |                                |
| 3 Werte aus ANOVA-Modell adjustiert nach festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, Region, Altersgruppen und dem <i>baseline</i> -Wert als Kovariate. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode fortgeschrieben. Die Angaben basieren auf dem <i>full analysis set</i> . |            |    |                                |

Aus dem Interaktionstest ergibt sich für Änderung im HbA<sub>1c</sub>-Wert von *baseline* bis Woche 26 ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Region ( $p=0,1979$ ) (Tabelle 4-61). Patienten in Nordamerika zeigten nach 26 Wochen eine weniger ausgeprägte Reduktion im HbA<sub>1c</sub>-Wert unter Insulin degludec verglichen mit Insulin detemir (MWD: 0,36 [95 %-KI: 0,01; 0,71]) (Tabelle 4-62). Die Effektschätzer der übrigen Regionen sind nicht signifikant und weisen in unterschiedliche Richtungen. Es ist davon auszugehen dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt.

Es ergeben sich keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen für die Änderung im HbA<sub>1c</sub>-Wert.

#### 4.3.1.3.2.3 Hyperglykämien mit Ketose - RCT

Für den Endpunkt Hyperglykämien mit Ketose zeigte sich in den Interaktionstests weder zu Woche 26, noch zu Woche 52 ein Hinweis oder ein Beleg auf eine Interaktion zwischen Behandlung und den jeweiligen Subgruppen (Tabelle 4-61). Die detaillierten Ergebnisse sind in Modul 5 dargestellt [94].

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt Hyperglykämien mit Ketose keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen.

#### 4.3.1.3.2.4 Hypoglykämien - RCT

##### Bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition

Tabelle 4-63: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|-----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|                 |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup> | RD <sup>2</sup> | Rate Ratio <sup>3</sup> |
| <b>Woche 52</b> |                 |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| 1-5 Jahre       | IDeg            | 43             | 42 (97,7)          | 2.248          | 5.776          | 1,05                     | 1,00            | 0,00            | 1,61                    |
|                 | IDet            | 41             | 40 (97,6)          | 1.221          | 3.579          | [0,06; 17,36]            | [0,94; 1,07]    | [-0,06; 0,07]   | [1,04; 2,48]            |
| 6-11 Jahre      | IDeg            | 70             | 69 (98,6)          | 4.304          | 6.496          | 3,18                     | 1,03            | 0,03            | 0,92                    |
|                 | IDet            | 68             | 65 (95,6)          | 3.999          | 6.840          | [0,32; 31,40]            | [0,97; 1,09]    | [-0,03; 0,09]   | [0,66; 1,28]            |
| 12-17<br>Jahre  | IDeg            | 61             | 60 (98,4)          | 2.765          | 4.914          | 2,86                     | 1,03            | 0,03            | 1,07                    |
|                 | IDet            | 66             | 63 (95,5)          | 2.747          | 5.011          | [0,29; 28,23]            | [0,97; 1,10]    | [-0,03; 0,09]   | [0,73; 1,56]            |

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

1 Deskriptive Werte aus dem *safety analysis set*.

2 Unadjustierte *crude* Werte aus dem *full analysis set*.

3 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|-----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|                 |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b> |                 |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| männlich        | IDeg            | 96             | 93 (96,9)          | 5.193          | 5.671          | 0,77                     | 0,99            | -0,01           | 0,94                    |
|                 | IDet            | 98             | 96 (98,0)          | 5.090          | 6.076          | [0,12; 4,86]             | [0,94; 1,04]    | [-0,06; 0,03]   | [0,69; 1,28]            |
| weiblich        | IDeg            | 78             | 78 (100)           | 4.124          | 5.901          | n.a.                     | 1,07            | 0,06            | 1,33                    |
|                 | IDet            | 77             | 72 (93,5)          | 2.877          | 4.521          |                          | [1,01; 1,13]    | [0,01; 0,12]    | [0,89; 1,81]            |

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a: nicht vorhanden (Berechnung nicht möglich); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

1 Deskriptive Werte aus dem *safety analysis set*.

2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit *Logit-Link* Funktion für OR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

3 Unadjustierte *crude* Werte aus dem *full analysis set*.

4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

Für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition zeigten sich nach 52 Wochen zwei Hinweise auf Interaktionen zwischen Behandlung und Altersgruppen ( $p=0,192$ ) sowie zwischen Behandlung und Geschlecht ( $p=0,136$ ) (Tabelle 4-61). Bei 1-5 jährigen Kindern wurde unter Insulin degludec nach 52 Wochen eine höhere Rate an bestätigten Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition beobachtet als unter Insulin detemir (Rate Ratio: 1,61 [95 %-KI 1,04; 2,48]) (Tabelle 4-63). Bei *open label* Studien besteht generell die Möglichkeit der nicht-neutralen Berichterstattung durch den Patienten und den Arzt aufgrund des Wissens um die jeweils zugeordnete Medikation. In Studie NN1250-3561 ist es denkbar, dass Eltern mit kleinen Kindern dem neuen Medikament besonders kritisch und vorsichtig gegenüber eingestellt waren und dass zumindest ein Teil der beobachteten Effekte durch subjektive Berichterstattung beeinflusst wurden und durch einen *recall bias* erklärt werden kann. Diese Erklärung wird durch das Ergebnis gestärkt, dass die anderen Altersgruppen keinerlei Hinweise auf Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin detemir enthielten. Zudem erhielten >45% der Kinder und Jugendlichen vor Beginn der Studie bereits Insulin detemir und mussten für den Insulin detemir Arm nicht umgestellt werden. Eine Umstellung auf ein anderes Insulin, für das zum Zeitpunkt der Studie in dieser Population noch wenige Erfahrungswerte vorlagen, birgt in der Einstellungsphase immer erhöhte Risiken, die für >45% der Patienten im Insulin detemir Arm nicht vorlagen. Es ist davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt, sofern er nicht zufallsbedingt war, durch einen *recall bias* hervorgerufen wurde und keine klinisch relevante Effektmodifikation der Altersgruppen bezüglich dieses Endpunkts vorliegt.

Bei männlichen und weiblichen Patienten zeigte sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin detemir bezüglich bestätigter Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition (Tabelle 4-64). Es ist davon auszugehen, dass eine zufallsbedingte Interaktion vorliegt. Eine Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts auf diesen Endpunkt ist daher nicht gegeben.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen.

### Schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien zeigte sich in den Interaktionstests weder zu Woche 26, noch zu Woche 52 ein Hinweis oder ein Beleg auf eine Interaktion zwischen Behandlung und den jeweiligen Subgruppen (Tabelle 4-61). Die detaillierten Ergebnisse sind in Modul 5 dargestellt [94].

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt schwere Hypoglykämien keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen.

Nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition

Tabelle 4-65: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe   | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI]   |                 |                 |                         |
|--|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>            | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b>  |                 |                |                    |                |                |                            |                 |                 |                         |
| 1-5 Jahre  | IDeg            | 43             | 42 (97,7)          | 2.243          | 5.763          | 1,05                       | 1,00            | 0,00            | 1,61                    |
|  | IDet            | 41             | 40 (97,6)          | 1.216          | 3.564          | [0,06; 17,36] <sup>3</sup> | [0,94; 1,07]    | [-0,06; 0,07]   | [1,04; 2,50]            |
| 6-11 Jahre   | IDeg            | 70             | 69 (98,6)          | 4.297          | 6.485          | 3,18                       | 1,03            | 0,03            | 0,92                    |
|  | IDet            | 68             | 65 (95,6)          | 3.994          | 6.832          | [0,32; 31,40] <sup>3</sup> | [0,97; 1,09]    | [-0,03; 0,09]   | [0,66; 1,28]            |
| 12-17<br>Jahre   | IDeg            | 61             | 60 (98,4)          | 2.761          | 4.906          | 3,80                       | 1,03            | 0,03            | 1,07                    |
|  | IDet            | 66             | 63 (95,5)          | 2.742          | 5.002          | [0,36; 39,81]              | [0,97; 1,10]    | [-0,03; 0,09]   | [0,73; 1,56]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                 |                |                    |                |                |                            |                 |                 |                         |

Tabelle 4-66: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|-----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|                 |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b> |                 |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| männlich        | IDeg            | 96             | 93 (96,9)          | 5.184          | 5.661          | 0,77                     | 0,99            | -0,01           | 0,94                    |
|                 | IDet            | 98             | 96 (98,0)          | 5.086          | 6.071          | [0,12; 4,86]             | [0,94; 1,04]    | [-0,06; 0,03]   | [0,69; 1,28]            |
| weiblich        | IDeg            | 78             | 78 (100)           | 4.117          | 5.891          | n.a.                     | 1,07            | 0,06            | 1,34                    |
|                 | IDet            | 77             | 72 (93,5)          | 2.866          | 4.504          |                          | [1,01; 1,13]    | [0,01; 0,12]    | [0,98; 1,82]            |

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a: nicht vorhanden (Berechnung nicht möglich); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

1 Deskriptive Werte aus dem *safety analysis set*.

2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit *Logit-Link* Funktion für OR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

3 Unadjustierte *crude* Werte aus dem *full analysis set*.

4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

Für nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition zeigten sich nur nach 52 Wochen zwei Hinweise auf Interaktionen zwischen Behandlung und Altersgruppen ( $p=0,188$ ) sowie zwischen Behandlung und Geschlecht ( $p=0,134$ ) (Tabelle 4-61).

Bei 1-5 jährigen Kindern wurde unter Insulin degludec nach 52 Wochen eine höhere Rate an nicht-schweren Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition beobachtet als unter Insulin detemir (Rate Ratio: 1,61 [95 %-KI 1,04; 2,50]) (Tabelle 4-65). Bei *open label* Studien besteht generell die Möglichkeit der nicht-neutralen Berichterstattung durch den Patienten und den Arzt aufgrund des Wissens um die jeweils zugeordnete Medikation. In Studie NN1250-3561 ist es denkbar, dass Eltern mit kleinen Kindern dem neuen Medikament besonders kritisch und vorsichtig gegenüber eingestellt waren und dass zumindest ein Teil der beobachteten Effekte durch subjektive Berichterstattung beeinflusst wurden und durch einen *recall bias* erklärt werden kann. Diese Erklärung wird durch das Ergebnis gestärkt, dass die anderen Altersgruppen keinerlei Hinweise auf Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin detemir enthielten. Zudem erhielten >45% der Kinder und Jugendlichen vor Beginn der Studie bereits Insulin detemir und mussten für den Insulin detemir Arm nicht umgestellt werden. Eine Umstellung auf ein anderes Insulin, für das zum Zeitpunkt der Studie in dieser Population noch wenige Erfahrungswerte vorlagen, birgt in der Einstellungsphase immer erhöhte Risiken, die für >45% der Patienten im Insulin detemir Arm nicht vorlagen. Es ist davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt, sofern er nicht zufallsbedingt war, durch

einen *recall bias* hervorgerufen wurde und keine klinisch relevante Effektmodifikation der Altersgruppen bezüglich dieses Endpunkts vorliegt.

Bei männlichen und weiblichen Patienten zeigte sich jeweils kein Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin detemir bezüglich bestätigter Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition (Tabelle 4-66). Eine Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts auf diesen Endpunkt ist daher unwahrscheinlich.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk-Definition keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen.

#### Bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition

Tabelle 4-67: Ergebnisse für bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>grupp<br>e  | Be-<br>handl<br>ung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                                   |                       |                            |
|---|---------------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------|
|   |                     |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup>                   | RD <sup>3</sup>       | Rate<br>Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>   |                     |                |                    |                |                |                          |                                   |                       |                            |
| HbA <sub>1c</sub><br>< 8,0<br>%   | IDeg                | 75             | 47 (62,7)          | 255            | 702            | 1,03<br>[0,52; 2,07]     | 0,96<br>[0,76; 1,22] <sup>5</sup> | 0,05<br>[-0,11; 0,21] | 1,27<br>[0,76; 2,10]       |
|   | IDet                | 86             | 56 (65,1)          | 296            | 708            |                          |                                   |                       |                            |
| HbA <sub>1c</sub><br>≥ 8,0<br>%   | IDeg                | 99             | 64 (64,6)          | 263            | 531            | 1,25<br>[0,68; 2,29]     | 1,13<br>[0,91; 1,39]              | 0,06<br>[-0,07; 0,20] | 0,77<br>[0,49; 1,22]       |
|   | IDet                | 89             | 52 (58,4)          | 308            | 720            |                          |                                   |                       |                            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; HbA<sub>1c</sub>: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>5 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> |                     |                |                    |                |                |                          |                                   |                       |                            |

Tabelle 4-68: Ergebnisse für bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                           |                           |                         |
|---|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
|   |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup>           | RD <sup>3</sup>           | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b>   |                 |                |                    |                |                |                          |                           |                           |                         |
| 1-5 Jahre   | IDeg            | 43             | 27 (62,8)          | 169            | 434            | 1,33                     | 1,14                      | 0,07                      | 1,84                    |
|   | IDet            | 41             | 24 (58,5)          | 85             | 249            | [0,53; 3,29]             | [0,79; 1,65]              | [-0,14; 0,29]             | [0,87; 3,92]            |
| 6-11 Jahre  | IDeg            | 70             | 52 (74,3)          | 382            | 577            | 0,90                     | 0,99                      | -0,01                     | 0,84                    |
|   | IDet            | 68             | 52 (76,5)          | 423            | 724            | [0,41; 1,97]             | [0,76; 1,29]              | [-0,18; 0,16]             | [0,52; 1,34]            |
| 12-17<br>Jahre  | IDeg            | 61             | 54 (88,5)          | 422            | 750            | 2,96                     | 1,19                      | 0,14                      | 0,78                    |
|   | IDet            | 66             | 49 (74,2)          | 612            | 1.116          | [1,11; 7,93]             | [1,01; 1,41] <sup>5</sup> | [0,01; 0,28] <sup>5</sup> | [0,48; 1,26]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a: nicht vorhanden (Daten nicht geeignet für statistisches Modell); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>5 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> |                 |                |                    |                |                |                          |                           |                           |                         |

Tabelle 4-69: Ergebnisse für bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition stratifiziert nach Regionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe   | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                           |                            |                         |
|--|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
|  |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup>           | RD <sup>3</sup>            | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b>  |                 |                |                    |                |                |                          |                           |                            |                         |
| Europa   | IDeg            | 89             | 65 (73,0)          | 431            | 514            | 1,34                     | 1,09                      | 0,06                       | 1,44                    |
|  | IDet            | 93             | 63 (67,7)          | 404            | 491            | [0,70; 2,57]             | [0,90; 1,33]              | [-0,07; 0,20]              | [0,89; 2,33]            |
| Japan  | IDeg            | 23             | 22 (95,7)          | 239            | 1.065          | 3,92                     | 1,13                      | 0,11                       | 1,11                    |
|  | IDet            | 32             | 27 (84,4)          | 286            | 1.118          | [0,41; 37,65]            | [0,95; 1,35] <sup>5</sup> | [-0,04; 0,26] <sup>5</sup> | [0,65; 1,89]            |
| Nord-<br>amerika   | IDeg            | 57             | 43 (75,4)          | 295            | 565            | 1,23                     | 1,13                      | 0,06                       | 0,55                    |
|  | IDet            | 43             | 31 (72,1)          | 419            | 1.184          | [0,49; 3,09]             | [0,84; 1,52]              | [-0,13; 0,26]              | [0,32; 0,95]            |
| Südafrika  | IDeg            | 5              | 3 (60,0)           | 8              | 280            | 1,09                     | 1,05                      | -0,01                      | 0,84                    |
|  | IDet            | 7              | 4 (57,1)           | 11             | 270            | [0,09; 13,11]            | [0,40; 2,75] <sup>5</sup> | [-0,67; 0,65]              | [0,25; 2,84]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht vorhanden (Daten nicht geeignet für statistisches Modell); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>5 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> |                 |                |                    |                |                |                          |                           |                            |                         |

Für bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition zeigten sich insgesamt drei Hinweise auf eine Interaktion - nach 26 Wochen zwischen Behandlung und HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert (p=0,165) sowie nach 52 Wochen zwischen Behandlung und Altersgruppen (p=0,111) und Region (p=0,0596) (Tabelle 4-61).

In Bezug auf bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition zeigten sich nach 26 Wochen je nach HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert unterschiedlich gerichtete adjustierte Rate Ratios, allerdings statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-67). Eine Effektmodifikation bezüglich des HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerts auf diesen Endpunkt ist daher nicht gegeben.

In der Gruppe der 12-17 Jährigen hatten mehr Patienten der Insulin degludec Gruppe eine bestätigte nächtliche Hypoglykämie nach Novo Nordisk Definition als in der Insulin detemir Gruppe (88,5% vs. 74,2%; OR: 2,96 [95 %-KI 1,11; 7,93]). Allerdings war die Rate pro 100

Patientenjahre in der Insulin degludec Gruppe geringer (Rate Ratio: 0,78 [95%-KI 0,48; 1,26]) (Tabelle 4-68). Eine Effektmodifikation bezüglich der Altersgruppen auf diesen Endpunkt ist daher nicht gegeben.

In Nordamerika war die Rate an bestätigten Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach 52 Wochen unter Insulin degludec etwa halb so groß, wie unter Insulin detemir (Rate Ratio: 0,55 [95%-KI 0,32; 0,95]) (Tabelle 4-69). In anderen Regionen wurde dieser Effekt nicht beobachtet. Eine Effektmodifikation bezüglich der Regionen auf diesen Endpunkt ist daher nicht gegeben.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen.

Bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16

Tabelle 4-70: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16 stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI]   |                           |                            |                         |
|---|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
|   |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>            | RR <sup>2</sup>           | RD <sup>3</sup>            | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>   |                 |                |                    |                |                |                            |                           |                            |                         |
| 1-5 Jahre   | IDeg            | 43             | 37 (86,0)          | 448            | 5.538          | 1,73                       | 1,07                      | 0,06                       | 1,64                    |
|   | IDet            | 41             | 32 (78,0)          | 282            | 3.662          | [0,45; 6,70] <sup>5</sup>  | [0,90; 1,27] <sup>5</sup> | [-0,09; 0,21] <sup>5</sup> | [1,01; 2,69]            |
| 6-11 Jahre  | IDeg            | 70             | 61 (87,1)          | 800            | 5.902          | 0,68                       | 0,96                      | -0,04                      | 0,88                    |
|   | IDet            | 68             | 60 (88,2)          | 878            | 6.774          | [0,23; 2,02] <sup>5</sup>  | [0,85; 1,08] <sup>5</sup> | [-0,14; 0,07] <sup>5</sup> | [0,59; 1,30]            |
| 12-17<br>Jahre  | IDeg            | 61             | 51 (83,6)          | 514            | 4.566          | 1,20                       | 1,05                      | 0,04                       | 0,87                    |
|   | IDet            | 66             | 53 (80,3)          | 625            | 5.243          | [0,44; 3,33]               | [0,90; 1,24]              | [-0,10; 0,17]              | [0,55; 1,38]            |
| <b>Woche 52</b>   |                 |                |                    |                |                |                            |                           |                            |                         |
| 1-5 Jahre   | IDeg            | 43             | 40 (93,0)          | 1.577          | 6.055          | 0,82                       | 1,00                      | 0,00                       | 1,78                    |
|   | IDet            | 41             | 37 (90,2)          | 717            | 3.260          | [0,04; 15,23]              | [0,93; 1,08] <sup>5</sup> | [-0,07; 0,07] <sup>5</sup> | [1,11; 2,85]            |
| 6-11 Jahre  | IDeg            | 70             | 69 (98,6)          | 2.735          | 6.115          | 4,45                       | 1,05                      | 0,05                       | 0,86                    |
|   | IDet            | 68             | 62 (91,2)          | 2.535          | 6.644          | [0,48; 40,90] <sup>5</sup> | [0,98; 1,12] <sup>5</sup> | [-0,02; 0,11] <sup>5</sup> | [0,60; 1,22]            |
| 12-17<br>Jahre  | IDeg            | 61             | 58 (95,1)          | 1.779          | 4.710          | 4,43                       | 1,05                      | 0,05                       | 0,92                    |
|   | IDet            | 66             | 59 (89,4)          | 1.778          | 5.050          | [0,47; 41,91]              | [0,98; 1,13] <sup>5</sup> | [-0,02; 0,12] <sup>5</sup> | [0,62; 1,37]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>5 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> |                 |                |                    |                |                |                            |                           |                            |                         |

Tabelle 4-71: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16 stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe               | Be-<br>hand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|------------------------------|----------------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|                              |                      |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>              |                      |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| HbA <sub>1c</sub><br>< 8,0 % | IDeg                 | 75             | 60 (80,0)          | 932            | 6.736          | 0,52                     | 0,91            | -0,08           | 1,21                    |
|                              | IDet                 | 86             | 76 (88,4)          | 948            | 5.874          | [0,19; 1,41]             | [0,81; 1,03]    | [-0,19; 0,02]   | [0,81; 1,80]            |
| HbA <sub>1c</sub><br>≥ 8,0 % | IDeg                 | 99             | 89 (89,9)          | 830            | 4.353          | 1,91                     | 1,11            | 0,09            | 0,81                    |
|                              | IDet                 | 89             | 69 (77,5)          | 837            | 5.090          | [0,76; 4,80]             | [0,98; 1,24]    | [-0,01; 0,19]   | [0,56; 1,15]            |

E: Anzahl der Gesamtereignisse; HbA<sub>1c</sub>: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

1 Deskriptive Werte aus dem *safety analysis set*.

2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit *Logit-Link* Funktion für OR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

3 Unadjustierte *crude* Werte aus dem *full analysis set*.

4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16 stratifiziert nach Regionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe   | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|--|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b>  |                 |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| Europa   | IDeg            | 89             | 85 (95,5)          | 3.085          | 5.415          | 3,46                     | 1,06            | 0,05            | 1,34                    |
|  | IDet            | 93             | 84 (90,3)          | 2.135          | 3.937          | [0,70; 17,25]            | [0,99; 1,13]    | [-0,01; 0,12]   | [0,94; 1,92]            |
| Japan  | IDeg            | 23             | 23 (100)           | 1.045          | 6.789          | n.a.                     | n.a.            | n.a.            | 0,90                    |
|  | IDet            | 32             | 31 (96,9)          | 1.102          | 6.868          | n.a.                     | n.a.            | n.a.            | [0,57; 1,41]            |
| Nord-<br>amerika   | IDeg            | 57             | 55 (96,5)          | 1.906          | 5.470          | n.a.                     | 1,06            | 0,05            | 0,74                    |
|  | IDet            | 43             | 36 (83,7)          | 1.690          | 7.303          | n.a.                     | [0,98; 1,14]    | [-0,02; 0,12]   | [0,50; 1,10]            |
| Südafrika  | IDeg            | 5              | 4 (80,0)           | 55             | 4.108          | n.a.                     | 0,80            | -0,20           | 0,71                    |
|  | IDet            | 7              | 7 (100)            | 103            | 5.299          | n.a.                     | [0,52; 1,24]    | [-0,55; 0,15]   | [0,25; 1,98]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht vorhanden (Berechnung nicht möglich); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                 |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |

Für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16 zeigten sich insgesamt vier Hinweise auf eine Interaktion - nach 26 Wochen zwischen Behandlung und Altersgruppen ( $p=0,190$ ) und HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert ( $p=0,147$ ) sowie nach 52 Wochen zwischen Behandlung und Altersgruppen ( $p=0,0766$ ) und Region ( $p=0,171$ ) (Tabelle 4-61).

Bei 1-5 jährigen Kindern wurde unter Insulin degludec zwischen Woche 16 und 26 sowie 52 eine höhere Rate an bestätigten Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition beobachtet als unter Insulin detemir (Rate Ratio: Woche 26: 1,64 [95 %-KI 1,01; 2,69]; Woche 52: 1,78 [95 %-KI 1,11; 2,85]) (Tabelle 4-70). Bei *open label* Studien besteht generell die Möglichkeit der nicht-neutralen Berichterstattung durch den Patienten und den Arzt aufgrund des Wissens um die jeweils zugeordnete Medikation. In Studie NN1250-3561 ist es denkbar, dass Eltern mit kleinen Kindern dem neuen Medikament besonders kritisch und vorsichtig gegenüber eingestellt waren und dass zumindest ein Teil der beobachteten Effekte durch subjektive Berichterstattung beeinflusst wurden und durch einen *recall bias* erklärt werden kann. Diese Erklärung wird durch das Ergebnis gestärkt, dass die anderen Altersgruppen keinerlei Hinweise auf Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin detemir enthielten. Zudem

erhielten >45% der Kinder und Jugendlichen vor Beginn der Studie bereits Insulin detemir und mussten für den Insulin detemir Arm nicht umgestellt werden. Eine Umstellung auf ein anderes Insulin, für das zum Zeitpunkt der Studie in dieser Population noch wenige Erfahrungswerte vorlagen, birgt in der Einstellungsphase immer erhöhte Risiken, die für >45% der Patienten im Insulin detemir Arm nicht vorlagen. Es ist davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt, sofern er nicht zufallsbedingt war, durch einen *recall bias* hervorgerufen wurde und keine klinisch relevante Effektmodifikation der Altersgruppen bezüglich dieses Endpunkts vorliegt.

In Bezug auf bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition in der Erhaltungsphase zwischen Woche 16 und 26 zeigten sich je nach HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert unterschiedlich gerichtete adjustierte Rate Ratios, allerdings statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-71). Eine Effektmodifikation bezüglich des HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerts auf diesen Endpunkt ist daher nicht gegeben.

Je nach Regionen waren die adjustierten Rate Ratios für bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition in der Erhaltungsphase zwischen Woche 16 und 52 ebenfalls unterschiedlich gerichtet, jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-72). Eine Effektmodifikation bezüglich der Regionen auf diesen Endpunkt ist nicht gegeben.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk-Definition nach Woche 16 keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen.

Nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition

Tabelle 4-73: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Be-<br>hand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|-----------------|----------------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|                 |                      |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b> |                      |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| männlich        | IDeg                 | 96             | 88 (91,7)          | 3.031          | 3.310          | 0,66                     | 0,97            | -0,03           | 0,92                    |
|                 | IDet                 | 98             | 93 (94,9)          | 2.981          | 3.559          | [0,20; 2,16]             | [0,90; 1,04]    | [-0,10; 0,04]   | [0,64; 1,33]            |
| weiblich        | IDeg                 | 78             | 75 (96,2)          | 2.464          | 3.526          | 3,68                     | 1,11            | 0,09            | 1,57                    |
|                 | IDet                 | 77             | 67 (87,0)          | 1.525          | 2.396          | [0,96; 14,14]            | [1,00; 1,22]    | [0,01; 0,18]    | [1,10; 2,25]            |

E: Anzahl der Gesamtereignisse; HbA<sub>1c</sub>: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

1 Deskriptive Werte aus dem *safety analysis set*.

2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit *Logit-Link* Funktion für OR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

3 Unadjustierte *crude* Werte aus dem *full analysis set*.

4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

Für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition ergab sich nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht ( $p=0,0850$ ) (Tabelle 4-61). Bei diesem Endpunkt traten bei Mädchen nach 52 Wochen höhere Raten unter Insulin degludec auf verglichen mit Insulin detemir (Rate Ratio: 1,57 [95 %-KI 1,10; 2,25]) (Tabelle 4-73). Die Patienten wurden beim Studieneinschluss nicht nach dem Kriterium Geschlecht randomisiert. Bei Jungen war kein signifikanter Unterschied zu beobachten und der Effektschätzer weist in die andere Richtung. Es ist davon auszugehen dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG-Definition keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen.

Nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition nach Woche 16

Tabelle 4-74: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition nach Woche 16 stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe   | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI]  |                 |                 |                         |
|--|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|---------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|  |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>           | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b>  |                 |                |                    |                |                |                           |                 |                 |                         |
| 1-5 Jahre  | IDeg            | 43             | 34 (79,1)          | 615            | 2.361          | 1,49                      | 1,13            | 0,09            | 2,25                    |
|  | IDet            | 41             | 28 (68,3)          | 218            | 991            | [0,47; 4,72]              | [0,89; 1,42]    | [-0,09; 0,27]   | [1,15; 4,41]            |
| 6-11 Jahre   | IDeg            | 70             | 66 (94,3)          | 1.794          | 4.011          | 2,95                      | 1,11            | 0,09            | 0,94                    |
|  | IDet            | 68             | 56 (82,4)          | 1.519          | 3.981          | [0,88; 9,91] <sup>3</sup> | [0,99; 1,25]    | [-0,01; 0,20]   | [0,62; 1,44]            |
| 12-17<br>Jahre   | IDeg            | 61             | 51 (83,6)          | 1.136          | 3.008          | 0,93                      | 0,99            | -0,01           | 0,88                    |
|  | IDet            | 66             | 55 (83,3)          | 1.166          | 3.312          | [0,32; 2,65] <sup>3</sup> | [0,86; 1,14]    | [-0,13; 0,11]   | [0,53; 1,47]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                 |                |                    |                |                |                           |                 |                 |                         |

Tabelle 4-75: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition nach Woche 16 stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Be-<br>hand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |
|-----------------|----------------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|                 |                      |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b> |                      |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |
| männlich        | IDeg                 | 96             | 80 (83,3)          | 2.003          | 3.212          | 0,83                     | 0,98            | -0,02           | 0,86                    |
|                 | IDet                 | 98             | 85 (86,7)          | 1.968          | 3.662          | [0,36; 1,95]             | [0,87; 1,10]    | [-0,11; 0,08]   | [0,57; 1,30]            |
| weiblich        | IDeg                 | 78             | 71 (91,0)          | 1.542          | 3.339          | 3,52                     | 1,19            | 0,15            | 1,51                    |
|                 | IDet                 | 77             | 54 (70,1)          | 935            | 2.247          | [1,17; 10,58]            | [1,04; 1,37]    | [0,04; 0,26]    | [1,00; 2,27]            |

E: Anzahl der Gesamtereignisse; HbA<sub>1c</sub>: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

1 Deskriptive Werte aus dem *safety analysis set*.

2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit *Logit-Link* Funktion für OR und *Log-Link* Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

3 Unadjustierte *crude* Werte aus dem *full analysis set*.

4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition nach Woche 16 stratifiziert nach Regionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                           |                            |                         |
|---|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
|   |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup>           | RD <sup>3</sup>            | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b>   |                 |                |                    |                |                |                          |                           |                            |                         |
| Europa  | IDeg            | 89             | 75 (84,3)          | 1.788          | 3.139          | 1,83                     | 1,13                      | 0,09                       | 1,43                    |
|   | IDet            | 93             | 71 (76,3)          | 1.212          | 2.235          | [0,83; 4,05]             | [0,97; 1,30]              | [-0,02; 0,21]              | [0,92; 2,24]            |
| Japan   | IDeg            | 23             | 20 (87,0)          | 420            | 2.729          | 0,96                     | 1,00                      | 0,00                       | 0,78                    |
|   | IDet            | 32             | 27 (84,4)          | 577            | 3.596          | [0,18; 5,20]             | [0,81; 1,23] <sup>5</sup> | [-0,18; 0,18] <sup>5</sup> | [0,40; 1,52]            |
| Nord-<br>amerika  | IDeg            | 57             | 53 (93,0)          | 1.316          | 3.777          | 1,49                     | 1,02                      | 0,02                       | 1,09                    |
|   | IDet            | 43             | 36 (83,7)          | 1.041          | 4.499          | [0,19; 11,68]            | [0,93; 1,11] <sup>5</sup> | [-0,07; 0,10] <sup>5</sup> | [0,68; 1,74]            |
| Südafrika   | IDeg            | 5              | 3 (60,0)           | 21             | 1.569          | 0,28                     | 0,84                      | -0,11                      | 0,16                    |
|   | IDet            | 7              | 5 (71,4)           | 73             | 3.755          | [0,01; 6,74]             | [0,36; 1,98] <sup>5</sup> | [-0,66; 0,43] <sup>5</sup> | [0,03; 0,89]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>5 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> |                 |                |                    |                |                |                          |                           |                            |                         |

Für nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition in der Erhaltungsphase zwischen Woche 16 und 52 ergaben sich drei Hinweise auf Interaktion bezüglich Behandlung und Altersgruppe (p=0,0850), Geschlecht (p=0,108) und Region (p=0,139) (Tabelle 4-61).

Bei 1-5 jährigen Kindern wurde unter Insulin degludec zwischen Woche 16 und 52 eine höhere Rate an nicht-schweren Hypoglykämien nach IQWiG-Definition beobachtet als unter Insulin detemir (Rate Ratio: 2,25 [95 %-KI 1,15; 4,41]) (Tabelle 4-74). Bei *open label* Studien besteht generell die Möglichkeit der nicht-neutralen Berichterstattung durch den Patienten und den Arzt aufgrund des Wissens um die jeweils zugeordnete Medikation. In Studie NN1250-3561 ist es denkbar, dass Eltern mit kleinen Kindern dem neuen Medikament besonders kritisch und vorsichtig gegenüber eingestellt waren und dass zumindest ein Teil der beobachteten Effekte durch subjektive Berichterstattung beeinflusst wurden und durch einen *recall bias* erklärt werden kann. Diese Erklärung wird durch das Ergebnis gestärkt, dass die anderen Altersgruppen keinerlei Hinweise auf Unterschiede zwischen Insulin degludec und

Insulin detemir enthielten. Zudem erhielten >45% der Kinder und Jugendlichen vor Beginn der Studie bereits Insulin detemir und mussten für den Insulin detemir Arm nicht umgestellt werden. Eine Umstellung auf ein anderes Insulin, für das zum Zeitpunkt der Studie in dieser Population noch wenige Erfahrungswerte vorlagen, birgt in der Einstellungsphase immer erhöhte Risiken, die für >45% der Patienten im Insulin detemir Arm nicht vorlagen. Es ist davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt, sofern er nicht zufallsbedingt war, durch einen *recall bias* hervorgerufen wurde und keine klinisch relevante Effektmodifikation der Altersgruppen bezüglich dieses Endpunkts vorliegt.

Bei Mädchen traten nach 52 Wochen höhere Raten an nicht-schweren Hypoglykämien nach IQWiG Definition in der Erhaltungsphase (nach Woche 16) unter Insulin degludec auf verglichen mit Insulin detemir (Rate Ratio: 1,15 [95 %-KI 1,00; 2,27]) (Tabelle 4-75). Die Patienten wurden beim Studieneinschluss nicht nach dem Kriterium Geschlecht randomisiert. Bei Jungen war kein signifikanter Unterschied zu beobachten und der Effektschätzer weist in die andere Richtung. Es ist davon auszugehen dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt.

Bei Patienten aus Südafrika traten unter Insulin degludec geringere Raten an nicht-schweren Hypoglykämien nach IQWiG Definition in der Erhaltungsphase zwischen Woche 16 und 52 auf als unter Insulin detemir (Rate Ratio: 0,16 [95 %-KI 0,03; 0,89] (Tabelle 4-76). Es ist davon auszugehen, dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG-Definition nach Woche 16 keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen.

Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition

Tabelle 4-77: Ergebnisse für nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe   | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                            |                         |
|--|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|
|  |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup> | RD <sup>3</sup>            | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b>  |                 |                |                    |                |                |                          |                 |                            |                         |
| 1-5 Jahre  | IDeg            | 43             | 14 (32,6)          | 80             | 206            | 2,38                     | 1,84            | 0,13                       | 3,61                    |
|  | IDet            | 41             | 8 (19,5)           | 16             | 47             | [0,81; 6,96]             | [0,86; 3,95]    | [-0,05; 0,32] <sup>5</sup> | [0,92; 14,14]           |
| 6-11 Jahre   | IDeg            | 70             | 41 (58,6)          | 136            | 205            | 1,58                     | 1,17            | 0,11                       | 0,98                    |
|  | IDet            | 68             | 32 (47,1)          | 156            | 267            | [0,79; 3,14]             | [0,85; 1,62]    | [-0,06; 0,27]              | [0,55; 1,75]            |
| 12-17<br>Jahre   | IDeg            | 61             | 46 (75,4)          | 290            | 515            | 1,81                     | 1,19            | 0,11                       | 0,91                    |
|  | IDet            | 66             | 42 (63,6)          | 366            | 668            | [0,81; 4,01]             | [0,93; 1,52]    | [-0,04; 0,27]              | [0,51; 1,61]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Identity-Link</i> Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>5 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> |                 |                |                    |                |                |                          |                 |                            |                         |

Tabelle 4-78: Ergebnisse für nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG  
Definition stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –  
Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Be-<br>hand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                           |                           |                         |
|---|----------------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
|   |                      |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup>           | RD <sup>3</sup>           | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>   |                      |                |                    |                |                |                          |                           |                           |                         |
| männlich  | IDeg                 | 96             | 37 (38,5)          | 127            | 269            | 0,83                     | 0,94                      | -0,02                     | 0,83                    |
|   | IDet                 | 98             | 45 (45,9)          | 188            | 382            | [0,45; 1,53]             | [0,69; 1,29]              | [-0,15; 0,11]             | [0,47; 1,47]            |
| weiblich  | IDeg                 | 78             | 39 (50,0)          | 140            | 364            | 2,11                     | 1,45                      | 0,14                      | 1,78                    |
|   | IDet                 | 77             | 26 (33,8)          | 80             | 226            | [1,03; 4,34]             | [1,03; 2,03]              | [0,00; 0,29]              | [1,00; 3,16]            |
| <b>Woche 52</b>   |                      |                |                    |                |                |                          |                           |                           |                         |
| männlich  | IDeg                 | 96             | 46 (47,9)          | 253            | 276            | 0,87                     | 0,94                      | -0,01                     | 0,79                    |
|   | IDet                 | 98             | 53 (54,1)          | 397            | 474            | [0,46; 1,63]             | [0,74; 1,18]              | -0,14; 0,12               | [0,43; 1,45]            |
| weiblich  | IDeg                 | 78             | 55 (70,5)          | 253            | 362            | 4,50                     | 1,87                      | 0,33                      | 2,08                    |
|   | IDet                 | 77             | 29 (37,7)          | 141            | 222            | [2,17; 9,32]             | [1,36; 2,58] <sup>5</sup> | [0,18; 0,48] <sup>5</sup> | [1,26; 3,43]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; HbA<sub>1c</sub>: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>5 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> |                      |                |                    |                |                |                          |                           |                           |                         |

Tabelle 4-79: Ergebnisse für nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG  
Definition stratifiziert nach Regionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie  
NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                           |                 |                         |
|---|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|
|   |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup>           | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b>   |                 |                |                    |                |                |                          |                           |                 |                         |
| Europa  | IDeg            | 89             | 43 (48,3)          | 208            | 248            | 1,63                     | 1,37                      | 0,11            | 1,99                    |
|   | IDet            | 93             | 36 (38,7)          | 144            | 175            | [0,88; 3,01]             | [0,99; 1,89]              | [-0,03; 0,25]   | [1,03; 3,84]            |
| Japan   | IDeg            | 23             | 18 (78,3)          | 109            | 486            | 1,80                     | 1,02                      | 0,07            | 0,92                    |
|   | IDet            | 32             | 21 (65,6)          | 167            | 653            | [0,46; 7,07]             | [0,77; 1,33]              | [-0,15; 0,28]   | [0,47; 1,77]            |
| Nord-<br>amerika  | IDeg            | 57             | 38 (66,7)          | 186            | 356            | 2,03                     | 1,42                      | 0,17            | 0,79                    |
|   | IDet            | 43             | 23 (53,5)          | 220            | 622            | [0,84; 4,89]             | [0,98; 2,07]              | [-0,01; 0,35]   | [0,39; 1,59]            |
| Südafrika   | IDeg            | 5              | 2 (40,0)           | 3              | 105            | 1,38                     | 1,40                      | 0,04            | 0,46                    |
|   | IDet            | 7              | 2 (28,6)           | 7              | 172            | [0,10; 18,60]            | [0,29; 6,86] <sup>5</sup> | [-0,51; 0,60]   | [0,05; 4,35]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>5 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> |                 |                |                    |                |                |                          |                           |                 |                         |

Tabelle 4-80: Ergebnisse für nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Subgruppe   | Behandlung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                           |                 |                         |
|---|------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|
|   |            |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup>           | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 26</b>   |            |                |                    |                |                |                          |                           |                 |                         |
| HbA <sub>1c</sub> < 8,0 %   | IDeg       | 75             | 30 (40,0)          | 128            | 352            | 1,01                     | 0,97                      | 0,00            | 1,82                    |
|   | IDet       | 86             | 37 (43,0)          | 107            | 256            | [0,51; 2,01]             | [0,70; 1,35]              | [-0,14; 0,15]   | [1,00; 3,31]            |
| HbA <sub>1c</sub> ≥ 8,0 %   | IDeg       | 99             | 46 (46,5)          | 139            | 281            | 1,40                     | 1,28                      | 0,08            | 0,75                    |
|   | IDet       | 90             | 34 (38,2)          | 161            | 376            | [0,74; 2,65]             | [0,96; 1,71]              | [-0,05; 0,20]   | [0,43; 1,30]            |
| <b>Woche 52</b>   |            |                |                    |                |                |                          |                           |                 |                         |
| HbA <sub>1c</sub> < 8,0 %   | IDeg       | 75             | 36 (48,0)          | 255            | 369            | 1,03                     | 0,94                      | -0,00           | 1,86                    |
|   | IDet       | 86             | 44 (51,2)          | 227            | 310            | [0,51; 2,10]             | [0,69; 1,28] <sup>5</sup> | [-0,14; 0,14]   | [0,99; 3,49]            |
| HbA <sub>1c</sub> ≥ 8,0 %   | IDeg       | 99             | 65 (65,7)          | 251            | 272            | 2,71                     | 1,54                      | 0,22            | 0,77                    |
|   | IDet       | 90             | 38 (42,7)          | 311            | 420            | [1,43; 5,13]             | [1,16; 2,03] <sup>5</sup> | [0,09; 0,35]    | [0,46; 1,31]            |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; HbA<sub>1c</sub>: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>5 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> |            |                |                    |                |                |                          |                           |                 |                         |

Für nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition ergaben sich vier Hinweise und zwei Belege auf Interaktion. Nach Woche 26 zeigten sich zwei Hinweise auf Interaktion bezüglich Behandlung und Geschlecht (p=0,101) und HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert (p=0,0737). Nach Woche 52 zeigten sich zwei Belege auf Interaktion zwischen Behandlung und Altersgruppen (p=0,0371) sowie HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert (p=0,0410) sowie zwei Hinweise bei den Subgruppen Geschlecht (p=0,0574) und Region (p=0,120) (Tabelle 4-61).

Bei den 1-5 Jährigen war die Rate der nicht-schweren nächtlichen Hypoglykämien nach IQWiG Definition nach 52 Wochen unter Insulin degludec stärker ausgeprägt als unter Insulin

detemir (Tabelle 4-77). Der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant. Bei *open label* Studien besteht generell die Möglichkeit der nicht-neutralen Berichterstattung durch den Patienten und den Arzt aufgrund des Wissens um die jeweils zugeordnete Medikation. In Studie NN1250-3561 ist es denkbar, dass Eltern mit kleinen Kindern dem neuen Medikament besonders kritisch und vorsichtig gegenüber eingestellt waren und dass zumindest ein Teil der beobachteten Effekte durch subjektive Berichterstattung beeinflusst wurden und durch einen *recall bias* erklärt werden kann. Diese Erklärung wird durch das Ergebnis gestärkt, dass die anderen Altersgruppen keinerlei Hinweise auf Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin detemir enthielten. Zudem erhielten >45% der Kinder und Jugendlichen vor Beginn der Studie bereits Insulin detemir und mussten für den Insulin detemir Arm nicht umgestellt werden. Eine Umstellung auf ein anderes Insulin, für das zum Zeitpunkt der Studie in dieser Population noch wenige Erfahrungswerte vorlagen, birgt in der Einstellungsphase immer erhöhte Risiken, die für >45% der Patienten im Insulin detemir Arm nicht vorlagen. Es ist davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt, sofern er nicht zufallsbedingt war, durch einen *recall bias* hervorgerufen wurde und keine klinisch relevante Effektmodifikation der Altersgruppen bezüglich dieses Endpunkts vorliegt.

Bei Mädchen zeigten sich unter Insulin degludec nach 26 und 52 Wochen erhöhte Raten an nicht-schweren nächtlichen Hypoglykämien nach IQWiG Definition (Tabelle 4-78). Die Patienten wurden beim Studieneinschluss nicht nach dem Kriterium Geschlecht randomisiert. Bei Jungen war kein signifikanter Unterschied zu beobachten und der Effektschätzer weist in die andere Richtung. Es ist davon auszugehen dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt.

In Europa zeigte sich nach 52 Wochen eine höhere Rate an nicht-schweren nächtlichen Hypoglykämien nach IQWiG Definition unter Insulin degludec verglichen mit Insulin detemir (Rate Ratio: 1,99 [95 %-KI 1,03; 3,84] )(Tabelle 4-79). In den anderen Regionen zeigte sich dieser Effekt nicht. Es ist davon auszugehen, dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt.

In Bezug auf den HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert zeigten sich nach Woche 26 und 52 unterschiedlich gerichtete Raten an nicht-schweren nächtlichen Hypoglykämien nach IQWiG Definition (Tabelle 4-80). Die Raten waren allerdings nur in der Gruppe mit HbA<sub>1c</sub> < 8,0 % zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,82 [95 %-KI 1,00; 3,31]) statistisch signifikant unterschiedlich. Die erhöhten Raten unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir sind damit zu erklären, dass >45% der Jugendlichen und Kinder bereits vor der Studie Insulin detemir erhielten und somit für Studie NN1250-3561 nicht umgestellt werden mussten. Zudem wurde bei Jugendlichen und Kinder die Dosis im Verhältnis 1:1 auf Insulin degludec übertragen und wurde im Verlauf der Studie um durchschnittlich 30% verringert. Es ist denkbar, dass besonders Jugendliche und Kinder, die mit einem niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Wert in die Studie gestartet sind, durch die Umstellung auf Insulin degludec etwas häufiger Hypoglykämien erlitten haben, als Jugendliche und Kinder, die unter Insulin detemir nicht umgestellt werden mussten. Es ist davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt, sofern er nicht zufallsbedingt

war, durch die Umstellung auf Insulin degludec hervorgerufen wurde und keine klinisch relevante Effektmodifikation des HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerts bezüglich dieses Endpunkts vorliegt.

Insgesamt ergeben sich keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen für den Endpunkt nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition.

#### Schwere nächtliche Hypoglykämien

In der Studie NN1250-3561 traten während 52 Wochen nur bei insgesamt 19 Patienten schwere nächtliche Hypoglykämien auf. Subgruppenanalysen konnten daher für diesen Endpunkt nicht durchgeführt werden.

Insgesamt ergeben sich keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen für den Endpunkt schwere nächtliche Hypoglykämien.

#### Schwere Hypoglykämien nach Woche 16

Tabelle 4-81: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien nach Woche 16 stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                           |                            |                         |
|-----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
|                 |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup>           | RD <sup>3</sup>            | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b> |                 |                |                    |                |                |                          |                           |                            |                         |
| 1-5 Jahre       | IDeg            | 43             | 5 (11,6)           | 11             | 42             | 1,05                     | 0,93                      | -0,01                      | 1,79                    |
|                 | IDet            | 41             | 5 (12,2)           | 7              | 32             | [0,22; 4,97]             | [0,29; 2,95] <sup>3</sup> | [-0,16; 0,14] <sup>3</sup> | [0,34; 9,42]            |
| 6-11 Jahre      | IDeg            | 70             | 12 (17,1)          | 34             | 76             | 2,39                     | 2,13                      | 0,10                       | 2,76                    |
|                 | IDet            | 68             | 5 (7,4)            | 9              | 24             | [0,77; 7,40]             | [0,80; 5,68]              | [-0,01; 0,20] <sup>3</sup> | [0,85; 8,95]            |
| 12-17<br>Jahre  | IDeg            | 61             | 3 (4,9)            | 5              | 13             | 0,34                     | 0,39                      | -0,04                      | 0,37                    |
|                 | IDet            | 66             | 6 (9,1)            | 10             | 28             | [0,07; 1,58]             | [0,11; 1,38]              | [-0,14; 0,05] <sup>3</sup> | [0,09; 1,55]            |

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

1 Deskriptive Werte aus dem *safety analysis set*.

2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit *Logit-Link* Funktion für OR und *Log-Link* Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

3 Unadjustierte *crude* Werte aus dem *full analysis set*.

4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als *offset*. Die Angaben beziehen sich auf das *full analysis set*.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien nach Woche 16 stratifiziert nach Regionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe   | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                           |                            |                         |
|--|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
|  |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>2</sup>           | RD <sup>3</sup>            | Rate Ratio <sup>4</sup> |
| <b>Woche 52</b>  |                 |                |                    |                |                |                          |                           |                            |                         |
| Europa   | IDeg            | 89             | 8 (9,0)            | 19             | 33             | 3,16                     | 3,07                      | 0,06                       | 4,24                    |
|  | IDet            | 93             | 3 (3,2)            | 3              | 6              | [0,79; 12,64]            | [0,86; 10,93]             | [-0,01; 0,13] <sup>5</sup> | [0,90; 19,97]           |
| Japan  | IDeg            | 23             | 2 (8,7)            | 2              | 13             | 0,87                     | 0,67                      | -0,04                      | 0,70                    |
|  | IDet            | 32             | 4 (12,5)           | 4              | 25             | [0,12; 6,19]             | [0,13; 3,37] <sup>5</sup> | [-0,21; 0,12] <sup>5</sup> | [0,12; 4,05]            |
| Nord-<br>amerika   | IDeg            | 57             | 10 (17,5)          | 29             | 83             | 0,76                     | 0,80                      | -0,07                      | 0,90                    |
|  | IDet            | 43             | 8 (18,6)           | 18             | 78             | [0,26; 2,20]             | [0,35; 1,83]              | [-0,24; 0,10]              | [0,28; 2,91]            |
| Südafrika  | IDeg            | 5              | 0                  | 0              | 0              | n.a.                     | 1,17                      | 0,14                       | n.a.                    |
|  | IDet            | 7              | 1 (14,3)           | 1              | 51             | n.a.                     | [0,86; 1,58] <sup>5</sup> | [-0,12; 0,40] <sup>5</sup> | n.a.                    |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a: nicht vorhanden (Berechnung nicht möglich); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit Identity-Link Funktion adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>5 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> |                 |                |                    |                |                |                          |                           |                            |                         |

Tabelle 4-83: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien nach Woche 16 stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-grupp<br>e   | Be-<br>hand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95 %-KI] |                 |                 |                         |  |
|--|----------------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|--|
|  |                      |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>          | RR <sup>3</sup> | RD <sup>3</sup> | Rate Ratio <sup>4</sup> |  |
| <b>Woche 26</b>  |                      |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |  |
| HbA <sub>1c</sub><br>< 8,0<br>%  | IDeg                 | 75             | 4 (5,3)            | 5              | 36             | 1,89                     | 1,54            | 0,02            | 2,27                    |  |
|  | IDet                 | 86             | 3 (3,5)            | 3              | 19             | [0,38; 9,42]             | [0,36; 6,64]    | [-0,05; 0,09]   | [0,42; 12,43]           |  |
| HbA <sub>1c</sub><br>≥ 8,0<br>%  | IDeg                 | 99             | 3 (3,0)            | 7              | 37             | 0,42                     | 0,64            | -0,02           | 0,22                    |  |
|  | IDet                 | 90             | 4 (4,5)            | 9              | 55             | [0,08; 2,12]             | [0,15; 2,79]    | [-0,07; 0,04]   | [0,02; 1,94]            |  |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; HbA<sub>1c</sub>: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; n.a: nicht vorhanden (Daten nicht geeignet für statistisches Modell); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Werte aus einem logistischen Regressionsmodell mit <i>Logit-Link</i> Funktion für OR und <i>Log-Link</i> Funktion für RR adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> <p>3 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> <p>4 Werte aus einem negativ-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Studienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositionsdauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als <i>offset</i>. Die Angaben beziehen sich auf das <i>full analysis set</i>.</p> |                      |                |                    |                |                |                          |                 |                 |                         |  |

Für schwere Hypoglykämien in der Erhaltungsphase (nach Woche 16) zeigten sich insgesamt drei Hinweise auf Interaktion zwischen Behandlung und Altersgruppen nach 52 Wochen ( $p=0,0997$ ), zwischen Behandlung und Region nach 52 Wochen ( $p=0,124$ ) sowie zwischen Behandlung und HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert nach 26 Wochen ( $p=0,163$ ) (Tabelle 4-61).

Nach 26 Wochen zeigten sich in den verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich ausgeprägte Raten an schweren Hypoglykämien nach Woche 16 (Tabelle 4-81). Diese waren statistisch nicht signifikant. Es ist davon auszugehen, dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt. Eine Effektmodifikation bezüglich des Endpunktes liegt nicht vor.

In den einzelnen Regionen zeigten sich nach 52 Wochen unterschiedlich gerichtete Raten an schweren Hypoglykämien nach Woche 16, jedoch keine statistisch signifikanten (Tabelle 4-82). Es ist davon auszugehen, dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt. Eine Effektmodifikation bezüglich des Endpunktes liegt nicht vor.

Je nach HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert waren die adjustierten Rate Ratios bei schweren Hypoglykämien nach Woche 16 unterschiedlich gerichtet und statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-83). Es ist davon auszugehen, dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt. Eine Effektmodifikation bezüglich des Endpunktes liegt nicht vor.

Insgesamt ergeben sich keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen für den Endpunkt schwere Hypoglykämien nach Woche 16.

#### 4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse - RCT

##### Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95%-KI] |                 |                 |
|---|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
|   |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>         | RR <sup>2</sup> | RD <sup>2</sup> |
| <b>Woche 26</b>   |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |
| 1-5 Jahre   | IDeg            | 43             | 37 (86,0)          | 278            | 1.326          | 1,73                    | 1,10            | 0,08            |
|   | IDet            | 41             | 32 (78,0)          | 193            | 973            | [0,56; 5,40]            | [0,90; 1,35]    | [-0,08; 0,24]   |
| 6-11<br>Jahre   | IDeg            | 70             | 61 (87,1)          | 286            | 815            | 1,31                    | 1,04            | 0,03            |
|   | IDet            | 68             | 57 (83,8)          | 309            | 929            | [0,50; 3,39]            | [0,91; 1,19]    | [-0,08; 0,15]   |
| 12-17<br>Jahre  | IDeg            | 61             | 47 (77,0)          | 246            | 827            | 0,82                    | 0,96            | -0,03           |
|   | IDet            | 66             | 53 (80,3)          | 259            | 821            | [0,35; 1,93]            | [0,80; 1,15]    | [-0,18; 0,11]   |
| <b>Woche 52</b>   |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |
| 1-5 Jahre   | IDeg            | 43             | 39 (90,7)          | 510            | 1.310          | 1,67                    | 1,06            | 0,05            |
|   | IDet            | 41             | 35 (85,4)          | 296            | 868            | [0,44; 6,41]            | [0,91; 1,25]    | [-0,09; 0,19]   |
| 6-11<br>Jahre   | IDeg            | 70             | 64 (91,4)          | 532            | 803            | 1,42                    | 1,04            | 0,03            |
|   | IDet            | 68             | 60 (88,2)          | 562            | 961            | [0,47; 4,34]            | [0,93; 1,16]    | [-0,07; 0,13]   |
| 12-17<br>Jahre  | IDeg            | 61             | 58 (95,1)          | 420            | 746            | 1,25                    | 1,01            | 0,01            |
|   | IDet            | 66             | 62 (93,9)          | 408            | 744            | [0,27; 5,81]            | [0,93; 1,10]    | [-0,07; 0,09]   |
| E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: Absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko<br>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i> .<br>2 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i> . |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95%-KI] |                 |                 |
|---|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
|   |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>         | RR <sup>2</sup> | RD <sup>2</sup> |
| <b>Woche 52</b>   |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |
| männlich  | IDeg            | 96             | 75 (78,1)          | 417            | 881            | 0,98                    | 1,00            | 0,00            |
|   | IDet            | 98             | 78 (79,6)          | 449            | 912            | [0,39; 2,47]            | [0,91; 1,10]    | [-0,09; 0,08]   |
| weiblich  | IDeg            | 78             | 70 (89,7)          | 393            | 1.021          | 2,90                    | 1,07            | 0,07            |
|   | IDet            | 77             | 64 (83,1)          | 312            | 881            | [0,74; 11,37]           | [0,98; 1,17]    | [-0,01; 0,15]   |
| E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: Absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko<br>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i> .<br>2 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i> . |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |

Bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergaben sich drei Hinweise auf Interaktion zwischen Behandlung und Altersgruppe in Woche 26 ( $p=0,197$ ) und Woche 52 ( $p=0,0814$ ) sowie zwischen Behandlung und Geschlecht in Woche 52 ( $p=0,0689$ ) (Tabelle 4-61).

Sowohl nach 26, als auch nach 52 Wochen wurde bei den 1-5 Jährigen unter Insulin degludec eine erhöhte Rate an unerwünschten Ereignissen beobachtet verglichen mit Insulin detemir (1.326 vs. 973 und 1.310 vs. 868) (Tabelle 4-84). Um die Sicherheit eines Medikaments zu beurteilen ist von Bedeutung, ob ein Muster oder eine Häufung an Ereignissen in einer bestimmten Organklasse aufgetreten ist. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Ereignisse, ließ sich jedoch keine Häufung in einer Organklasse und kein Muster erkennen [94]. Es ist davon auszugehen, dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt.

Nach 52 Wochen zeigte sich bei den Mädchen unter Insulin degludec eine erhöhte Rate an unerwünschten Ereignissen verglichen mit Insulin detemir (1.012 vs. 881) (Tabelle 4-85). Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Ereignisse, ließ sich jedoch keine Häufung in einer Organklasse und kein Muster erkennen [94]. Die Patienten wurden beim Studieneinschluss nicht nach dem Kriterium Geschlecht randomisiert. Es ist davon auszugehen, dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt.

Es ergibt sich keine ergebnisrelevante Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-86: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Altersgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95%-KI] |                 |                 |
|---|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
|   |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>         | RR <sup>2</sup> | RD <sup>2</sup> |
| <b>Woche 26</b>   |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |
| 1-5 Jahre   | IDeg            | 43             | 2 (4,7)            | 3              | 14             | 0,28                    | 0,32            | -0,10           |
|   | IDet            | 41             | 6 (14,6)           | 9              | 45             | [0,05; 1,50]            | [0,07; 1,49]    | [-0,22; 0,03]   |
| 6-11<br>Jahre   | IDeg            | 70             | 5 (7,1)            | 7              | 20             | 2,54                    | 2,43            | 0,04            |
|   | IDet            | 68             | 2 (2,9)            | 3              | 9              | [0,48; 13,56]           | [0,49; 12,10]   | [-0,03; 0,11]   |
| 12-17<br>Jahre  | IDeg            | 61             | 5 (8,2)            | 5              | 17             | 1,88                    | 1,80            | 0,04            |
|   | IDet            | 66             | 3 (4,5)            | 3              | 10             | [0,43; 8,20]            | [0,45; 7,23]    | [-0,05; 0,12]   |
| <p>E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahren; RD: Absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i>.</p> <p>2 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i>.</p> |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |

Tabelle 4-87: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [94]

| Sub-<br>gruppe  | Behand-<br>lung | N <sup>1</sup> | n (%) <sup>1</sup> | E <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | Effektschätzer [95%-KI] |                 |                 |
|---|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
|   |                 |                |                    |                |                | OR <sup>2</sup>         | RR <sup>2</sup> | RD <sup>2</sup> |
| <b>Woche 26</b>   |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |
| männlich  | IDeg            | 96             | 6 (6,3)            | 8              | 17             | 0,59                    | 0,61            | -0,04           |
|   | IDet            | 98             | 10 (10,2)          | 13             | 26             | [0,20; 1,68]            | [0,23; 1,62]    | [-0,12; 0,04]   |
| weiblich  | IDeg            | 78             | 6 (7,7)            | 7              | 18             | 6,33                    | 5,92            | 0,06            |
|   | IDet            | 77             | 1 (1,3)            | 2              | 6              | [0,74; 53,91]           | [0,73; 48,05]   | [0,00; 0,13]    |
| <b>Woche 52</b>   |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |
| männlich  | IDeg            | 96             | 6 (6,3)            | 9              | 10             | 0,40                    | 0,44            | -0,08           |
|   | IDet            | 98             | 14 (14,3)          | 18             | 21             | [0,15; 1,09]            | [0,18; 1,09]    | [-0,16; 0,00]   |
| weiblich  | IDeg            | 78             | 12 (15,4)          | 16             | 23             | 6,82                    | 5,92            | 0,13            |
|   | IDet            | 77             | 2 (2,6)            | 6              | 9              | [1,47; 31,58]           | [1,37; 25,59]   | [0,04; 0,22]    |
| E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: Absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko<br>1 Deskriptive Werte aus dem <i>safety analysis set</i> .<br>2 Unadjustierte <i>crude</i> Werte aus dem <i>full analysis set</i> . |                 |                |                    |                |                |                         |                 |                 |

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergaben sich zwei Hinweise auf Interaktion und ein Beleg. Zwischen Behandlung und Altersgruppen zeigte sich nach 26 Wochen ein Hinweis auf Interaktion ( $p=0,0804$ ). Zwischen Behandlung und Geschlecht zeigte sich nach 26 und 52 Wochen ein Hinweis und ein Beleg für Interaktion ( $p=0,0776$  und  $p=0,0135$ ) (Tabelle 4-61).

In den verschiedenen Altersgruppen wurden unterschiedlich hohe Raten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beobachtet (Tabelle 4-86). Die Odds Ratios weisen bei Jungen und Mädchen in unterschiedliche Richtungen. Eine Häufung spezifischer Ereignisse oder ein Muster ließ sich jedoch in keiner Altersgruppe beobachten [94]. Es ist davon auszugehen, dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt. Eine Effektmodifikation liegt nicht vor.

Bei Mädchen wurde nach 26 und 52 Wochen unter Insulin degludec eine höhere Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Insulin detemir beobachtet (18 vs. 6 und 23 vs. 9). Bei Jungen war die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hingegen unter Insulin degludec geringer als unter Insulin detemir (17 vs. 26 und 10 vs. 21) (Tabelle 4-87). Die Odds Ratios weisen in unterschiedliche Richtungen. Eine Häufung spezifischer Ereignisse oder ein Muster ließ sich jedoch weder bei Jungen, noch bei Mädchen beobachten [94]. Die Patienten wurden beim Studieneinschluss nicht nach dem

Kriterium Geschlecht randomisiert. Es ist davon auszugehen, dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt.

Insgesamt ergibt sich keine ergebnisrelevante Effektmodifikation für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

#### Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

In der Studie NN1250-3561 traten während 52 Wochen nur bei insgesamt 3 Patienten unter Insulin detemir Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse auf. Subgruppenanalysen konnten daher für diesen Endpunkt nicht sinnvoll durchgeführt werden.

Insgesamt ergeben sich keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

#### **Fazit**

In der Gesamtschau der Subgruppenanalysen und Interaktionstests ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikationen in der Altersgruppe der 1-5 Jährigen. Da die Studie NN1250-3561 nicht für Subgruppenanalysen ausgelegt war, ist die statistische und klinische Relevanz der Hinweise auf Effektmodifikationen nicht evident. Bei *open label* Studien besteht generell die Möglichkeit der nicht-neutralen Berichterstattung durch den Patienten und den Arzt aufgrund des Wissens um die jeweils zugeordnete Medikation. In Studie NN1250-3561 ist es denkbar, dass Eltern mit kleinen Kindern dem neuen Medikament besonders kritisch und vorsichtig gegenüber eingestellt waren und dass zumindest ein Teil der beobachteten Effekte durch subjektive Berichterstattung beeinflusst wurden und durch einen *recall bias* erklärt werden kann. Diese Erklärung wird durch das Ergebnis gestärkt, dass die anderen Altersgruppen keinerlei Hinweise auf Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin detemir enthielten. Zudem erhielten >45% der Kinder und Jugendlichen vor Beginn der Studie bereits Insulin detemir und mussten für den Insulin detemir Arm nicht umgestellt werden. Eine Umstellung auf ein anderes Insulin, für das zum Zeitpunkt der Studie in dieser Population noch wenige Erfahrungswerte vorlagen, birgt in der Einstellungsphase immer erhöhte Risiken, die für >45% der Patienten im Insulin detemir Arm nicht vorlagen. Es ist davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte, sofern sie nicht zufallsbedingt waren, durch einen *recall bias* hervorgerufen wurden und keine klinisch relevanten Effektmodifikationen der Altersgruppen bezüglich der Hypoglykämien vorliegen. In manchen Subgruppen zeigten sich Hinweise auf Effektmodifikationen bei Mädchen. Aus medizinischer Sicht ist eine Effektmodifikation bei Mädchen jedoch unwahrscheinlich. Darüberhinaus, wurden die Patienten beim Studieneinschluss nicht nach dem Kriterium Geschlecht randomisiert. Es ist davon auszugehen, dass es sich um eine zufallsbedingte Interaktion handelt. In Bezug auf die übrigen Subgruppen ergibt sich keine relevante Effektmodifikation.



**4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [6,7]

| Endpunkt  | Behandlungseffekt<br>IDeg vs. IDet [95 %-KI] |  | Signifikanz                             |
|---|--|--|---|
|   | Effektmaß                                    | Woche 26<br>Woche 52                                 |   |
| Gesamtmortalität  | Anteil                                       | 0 % vs. 0 %<br>0 % vs. 0 %                           | nicht ausgewertet                       |
| Änderung im HbA <sub>1c</sub> -Wert (%)   | Adjustierte Mittelwert-differenz             | 0,15 [-0,03; 0,32]<br>-0,01 [-0,20; 0,19]            | nicht signifikant                       |
| Änderung im NPG-Wert (mmol/l)   | Adjustierte Mittelwert-differenz             | -0,42 [-1,65; 0,81]<br><b>-1,62 [-2,84; -0,41]</b>   | nicht signifikant<br><b>signifikant</b> |
| Hyperglykämien mit Ketose   | Rate Ratio                                   | <b>0,36 [0,17; 0,76]</b><br><b>0,41 [0,22; 0,78]</b> | <b>signifikant</b>                      |
| Bestätigte Hypoglykämien <sup>1</sup>   | Rate Ratio                                   | 1,13 [0,90; 1,41]<br>1,11 [0,89; 1,38]               | nicht signifikant                       |
| Bestätigte Hypoglykämien <sup>1</sup> nach Woche 16   | Rate Ratio                                   | 1,03 [0,79; 1,33]<br>1,05 [0,83; 1,32]               | nicht signifikant                       |
| Bestätigte nächtliche Hypoglykämien <sup>1,2</sup>  | Rate Ratio                                   | 0,96 [0,70; 1,34]<br>0,99 [0,72; 1,34]               | nicht signifikant                       |
| Schwere Hypoglykämien   | Rate Ratio                                   | 1,22 [0,57; 2,62]<br>1,30 [0,64; 2,64]               | nicht signifikant                       |
| Nicht-schwere Hypoglykämien   | Rate Ratio                                   | 1,13 [0,90; 1,41]<br>1,11 [0,89; 1,38]               | nicht signifikant                       |
| Unerwünschte Ereignisse   | Odds Ratio                                   | 1,16 [0,67; 2,01]<br>1,42 [0,67; 3,00]               | nicht signifikant                       |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  | Odds Ratio                                   | 1,10 [0,47; 2,57]<br>1,15 [0,56; 2,33]               | nicht signifikant                       |
| Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse  | Anteil                                       | 0 % vs. 1,1 %<br>0 % vs. 1,7 %                       | nicht ausgewertet                       |
| IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; NPG: Nüchternplasmaglukose<br>1: Dokumentierte Hypoglykämie mit Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l (56 mg/dl) mit oder ohne Symptome<br>2: von 23:00 Uhr bis 07:00 Uhr |  |  |   |

### Gesamtmortalität

In der Studie NN1250-3561 traten keine Todesfälle auf.

## Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes

In der Studie NN1250-3561 konnte die Nicht-Unterlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin detemir hinsichtlich der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes belegt werden.

In beiden Behandlungsarmen (Insulin degludec und Insulin detemir) verringerte sich der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert im Vergleich zu baseline sowohl nach 26 Wochen (adjustierte MWD: -0,15 % [SE 0,09] und -0,30 % [SE 0,08]), als auch nach 52 Wochen (adjustierte MWD: -0,20 % [SE 0,09] und -0,19 % [SE 0,09]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (adjustierte MWD: Insulin degludec - Insulin detemir) war nach 26 Wochen (adjustierte MWD: 0,15 % [95 %-Konfidenzintervall [KI]: -0,03; 0,32]), nach 52 Wochen (adjustierte MWD: -0,01 % [95 %-KI: -0,20; 0,19]) vergleichbar und nicht statistisch signifikant.

Die Patienten unter Insulin degludec starteten mit einem etwas höheren HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Beginn der Studie als Patienten unter Insulin detemir. In beiden Behandlungsarmen zeigte sich eine vergleichbare HbA<sub>1c</sub>-Reduktion bereits nach den ersten 12 Wochen Behandlung. Danach gab es unter beiden Insulinen einen geringen Anstieg im HbA<sub>1c</sub>-Wert bis etwa Woche 38 gefolgt von einer weiteren HbA<sub>1c</sub>-Senkung, die unter Insulin degludec etwas stärker ausfiel als unter Insulin detemir.

In den präspezifizierten Sensitivitätsanalysen war ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

In der Studie NN1250-3561 konnte die Überlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin detemir hinsichtlich der Änderung des NPG-Wertes belegt werden.

Patienten im Insulin degludec Arm begannen die Studie mit einem mittleren NPG-Wert von 9,0 (SD 5,02) mmol/l (162,1 mg/dl). Während der ersten 12 Wochen wurde der mittlere NPG-Wert unter Insulin degludec gesenkt und stieg bis Woche 26 wieder leicht an. Zwischen Woche 26 und Woche 52 sank der mittlere NPG-Wert wieder auf 7,8 (SD 4,3) mmol/l (140,2 mg/dl). Insgesamt betrug die MWD von baseline bis Woche 52 -1,29 (SD 6,53) mmol/l (-23,2 mg/dl).

Patienten im Insulin detemir Arm starteten mit einem etwas geringeren mittleren NPG-Wert von 8,4 (SD 4,9) mmol/l (151,0 mg/dl). Von Beginn der Studie bis Woche 38 stieg der mittlere NPG-Wert unter Insulin detemir an und wurde bis Woche 52 nur leicht wieder gesenkt auf 9,5 (SD 7,0) mmol/l (170,8 mg/dl). Die MWD von baseline bis Woche 52 betrug 1,10 (SD 8,24) mmol/l (19,8 (148,5 mg/dl).

Der Unterschied der NPG MWD von Insulin degludec zu Insulin detemir war dabei zu Woche 52 statistisch signifikant (adjustierte MWD: Woche 26: -0,42 [-1,65; 0,81]; Woche 52: -1,62 mmol/l [-2,84; -0,41]Tabelle 4-24).

Die bessere glykämische Kontrolle konnte mit einer 30%-niedrigeren Basalinsulin Dosis mit IDeg im Vergleich zu IDet erreicht werden.

## Hyperglykämien mit Ketose

Insulin degludec zeigt eine Überlegenheit gegenüber Insulin detemir hinsichtlich Hyperglykämien mit Ketose.

Unter Insulin Degludec wurden während der ersten 26 Wochen bei etwa halb so vielen Kindern und Jugendlichen Hyperglykämien mit Ketose verzeichnet wie unter Insulin detemir (Anteil: 8,6 % vs. 19,5 %; Rate pro 100 Patientenjahre: 51 vs. 102). Dabei war die Rate an Hyperglykämien mit Ketose mit Insulin degludec statistisch signifikant geringer als mit Insulin detemir (-64 %) (Rate Ratio: 0,36 [95 %-KI: 0,17; 0,76]). Dieses Ergebnis wurde auch nach 52 Wochen bestätigt. Die Rate an Hyperglykämien mit Ketose mit Insulin degludec nach 52 Wochen war statistisch signifikant geringer als mit Insulin detemir (-59 %) (Rate Ratio: 0,41 [95 %-KI: 0,22; 0,78]).

Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) sind in Studie NN1250-3561 bei allen Patienten aufgetreten. Die Raten pro 100 Patientenjahren waren zwischen den Behandlungsarmen sowohl nach Woche 26 (Rate Ratio: 0,99 [95 %-KI 0,94; 1,15]), als auch nach Woche 52 (Rate Ratio: 0,97 [95 %-KI 0,84; 1,13]) vergleichbar. Eine zusätzliche Auswertung der Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 14 mmol/l (250 mg/dl) und der Hyperglykämien, für die eine Ketonkörpermessung vorlag ergab numerisch vergleichbare Raten zwischen Insulin degludec und Insulin detemir sowohl für Hyperglykämien mit Plasmaglukosewert > 14 mmol/l (250 mg/dl) (Rate Ratio: Woche 26: 1,00 [95%-KI 0,83; 1,20]; Woche 52: 0,98 [95%-KI 0,82; 1,17]) als auch für Hyperglykämien mit Ketonkörpermessung (Rate Ratio: Woche 26: 1,01 [95%-KI 0,83; 1,23]; Woche 52: 0,99 [95%-KI 0,81; 1,20]). Die Raten der nächtlichen Hyperglykämien mit Ketose waren ebenfalls unter Insulin degludec geringer als unter Insulin detemir, sowohl nach Woche 26 (Rate Ratio: 0,46 [95%-KI 0,14; 1,53]), als auch nach Woche 52 (Rate Ratio: 0,41 [95%-KI 0,17; 1,03]).

Die Anzahl an Patienten mit Infektionen nach 52 Wochen war mit 6,3 % (11/174) numerisch etwas höher in der Insulin degludec Gruppe als in der Insulin detemir Gruppe mit 4,0 % (7/175) der Patienten. Gleichzeitig zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate an Hyperglykämien mit Ketose unter Insulin degludec. Dies unterstreicht, dass die unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften der Insuline und nicht etwa eine unterschiedliche Infektionsrate eine Ursache für den Unterschied in diesem Endpunkt ist.

## Gemeinsame Betrachtung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und Hyperglykämien mit Ketose

Die Blutzuckersenkung gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert war unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin detemir bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar. Dabei zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulin degludec in Bezug auf die Änderung im NPG-Wert. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Raten der Hypoglykämien. Die Rate der Hyperglykämien mit Ketose war jedoch bei Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir sowohl nach 26 Wochen (-64 %) (Rate Ratio: 0,36 [95 %-KI: 0,17; 0,76]), als auch nach 52 Wochen (-59 %) (Rate Ratio: 0,41 [95 %-KI: 0,22; 0,78])

signifikant geringer. Es ergibt sich somit ein Vorteil für Insulin degludec durch eine Verbesserung des Gesundheitszustands.

## Hypoglykämien

Insulin degludec und Insulin detemir zeigen bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Hypoglykämien keine Unterschiede.

Die Rate der bestätigten Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition war sowohl zu Woche 26, als auch zu Woche 52 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war dementsprechend zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,13 [95%-KI: 0,90; 1,41]) und zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,11 [95%-KI: 0,89; 1,38]) nicht signifikant. Über die gesamte Studiendauer von 52 Wochen verliefen die Hypoglykämie-Kurven der beiden Behandlungsarme parallel. In Bezug auf die Rate der schweren Hypoglykämien war und Insulin degludec eine numerisch erhöhte Rate im Vergleich zu Insulin detemir sowohl nach 26 Wochen (Rate pro 100 Patientjahre: 51 vs. 40) als auch nach 52 Wochen (Rate pro 100 Patientjahre: 51 vs. 33). Der Unterschied war entsprechend zwischen beiden Behandlungsgruppen weder zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,22 [95%-KI 0,57; 2,62]), noch zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,30 [95%-KI 0,64; 2,64]) signifikant unterschiedlich. Insgesamt wurden bei Insulin degludec 46 von 61 (75%) bestätigten schweren hypoglykämischen Episoden nach Woche 52 über das subjektive Kriterium „veränderter Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe“ klassifiziert [6,7]; bei Insulin detemir waren es 18 von 38 (47%).

Die Raten der nicht-schweren Hypoglykämien waren ebenfalls zu beiden Zeitpunkten (Woche 26 und Woche 52) vergleichbar (Rate Ratio: 1,13 [95%-KI 0,90; 1,41] und 1,11 [95%-KI 0,89; 1,38]).

Nächtliche bestätigte Hypoglykämien traten in beiden Behandlungsgruppen, sowohl zu Woche 26 (Rate Ratio: 0,96 [95%-KI: 0,70; 1,34]), als auch zu Woche 52 (Rate Ratio: 0,99 [95%-KI: 0,72; 1,34]) etwa gleich häufig auf.

Die Raten der bestätigten Hypoglykämien waren auch in der Erhaltungsphase, zwischen Woche 16 und 26 (Rate Ratio: 1,03 [95%-KI: 0,79; 1,33]), sowie zwischen Woche 16 und 52 (Rate Ratio: 1,05 [95%-KI: 0,83; 1,32]) nicht signifikant unterschiedlich.

In beiden Behandlungsarmen zeigten Kinder der Altersgruppe 6-11 Jahre numerisch höhere Raten an bestätigten Hypoglykämien als in anderen Altersgruppen. Eine numerisch erhöhte Rate an schweren Hypoglykämien unter Insulin degludec wurde ebenfalls in dieser Altersgruppe beobachtet. Die Studie NN1250-3561 wurde im *open label* Design durchgeführt und es handelt sich bei Insulin degludec um ein neues Präparat. Auf Grund der Tatsache, dass die meisten schweren Hypoglykämien anhand des subjektiven Kriteriums „veränderter Geisteszustand“ dokumentiert wurden [6,7], ist es denkbar, dass Patienten bzw. deren Eltern im Insulin degludec Behandlungsarm etwas kritischer in der Beurteilung der Symptome einer schweren Hypoglykämien waren und es dadurch zu einem häufigeren Berichten der Ergebnisse im Insulin degludec Arm kam.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalysen. So waren bestätigte Hypoglykämien in der Gesamtzeit, der Erhaltungsphase und nachts auch

nach IQWiG oder nach ISPAD/ADA Definition zwischen den Behandlungsgruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich.

Insulin degludec und Insulin detemir zeigen bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Hypoglykämien keine Unterschiede.

### **Gemeinsame Betrachtung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und Hypoglykämien**

Die Blutzuckersenkung gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert war unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin detemir bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar.

Auch bei den Hypoglykämien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In der gemeinsamen Betrachtung der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und der Hypoglykämien ergab sich somit eine vergleichbare Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin detemir.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Insulin degludec und Insulin detemir zeigen keine Sicherheitsunterschiede in Bezug auf unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten nur unter Insulin detemir auf.

In Bezug auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse waren beide Behandlungsarme Insulin degludec und Insulin detemir zu beiden Zeitpunkten vergleichbar (Rate pro 100 Patientenjahre: Woche 26: 944 und 899; Woche 52: 906 und 859). Auch die Odds Ratios zeigen keinen Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin detemir (unadjustiertes Odds Ratio: Woche 26: 1,16 [95%-KI 0,67; 2,01]; Woche 52: 1,42 [95%-KI 0,67; 3,00]). Die Raten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse waren insgesamt sehr gering und zeigten ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen keine erkennbaren Unterschiede (Rate pro 100 Patientenjahre: Woche 26: 17 und 18; Woche 52: 15 und 16) (Odds Ratio: Woche 26: 1,10 [95%-KI 0,47; 2,57]; Woche 52: 1,15 [95%-KI 0,56; 2,33]). Insgesamt brachen nur drei Patienten, alle aus dem Insulin detemir Arm, die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

## **4.3.2 Weitere Unterlagen**

### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 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 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

**4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

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

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie                   | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|----------------|--------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1              | <Studie 1>               | •            |                         | •                       | •                       |
| 2              | <Studie 2><br><Studie 3> | •<br>•       |                         | •<br>•                  |                         |
| 1              | <Studie 4>               |              | •                       | •                       | •                       |
| etc.           | etc.                     | etc.         | etc.                    |                         |                         |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

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

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-93: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1) |
|------------|--|
| <Studie 1> |  |
|            |  |
|            |  |

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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:* Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien als Nachweis für den Zusatznutzen herangezogen.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie     | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung          |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|            |                                    |  | Patient              | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>               | <ja / nein / unklar>   | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             |
|            |                                    |  |                      |                      |                                       |                         |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien als Nachweis für den Zusatznutzen herangezogen.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

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

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>           | <ja / nein / unklar>                   | <ja / nein / unklar>                     | <ja / nein>                |
|            |                                |  |  |                            |
|            |                                |  |  |                            |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien als Nachweis für den Zusatznutzen herangezogen.

*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.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien als Nachweis für den Zusatznutzen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien als Nachweis für den Zusatznutzen herangezogen.

### 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 0 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 0 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für den Zusatznutzen herangezogen.

#### 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.***

Es wurden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für den Zusatznutzen herangezogen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für den Zusatznutzen herangezogen.

*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.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für den Zusatznutzen herangezogen.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für den Zusatznutzen herangezogen.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 0 und 0) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für den Zusatznutzen herangezogen.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse*

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

Im Anwendungsgebiet E war nur eine Studie NN1250-3561 relevant. Bei der Studie handelt es sich um eine 26-wöchige RCT (Hauptstudie) mit zweiarmigem, parallelem und offenem Studiendesign sowie einer 26-wöchigen Verlängerungsphase. Sie entspricht somit der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib [45]. Auf Studienebene weist die Hauptstudie ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die IQWiG/G-BA Kriterien für ein hohes Verzerrungspotential anwendend, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase formal ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da die Teilnahme freiwillig war und Teilnehmer nicht neu randomisiert wurden. Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Insulin degludec gegenüber Insulin detemir, jeweils in Kombination mit Insulin aspart, bezüglich der glykämischen Kontrolle (Veränderung des HbA<sub>1c</sub> gegenüber Studienbeginn) bis zum Ende der Behandlungszeit zu bestätigen. Die Studie war mit ihrer Patientenzahl und Dauer nicht darauf ausgelegt, Langzeitendpunkte zu erfassen.

Der primäre Endpunkt in der Studie war die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes nach Ende der Behandlungszeit gegenüber dem Ausgangswert. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte waren Gesamtmortalität, Hyperglykämien mit Ketose, Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte sind valide und weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf, womit eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse der genannten Endpunkte besteht (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2 und 4.3.1.2.2).

Insgesamt ist aus der Studienlage die Ableitung eines Zusatznutzens möglich.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*

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

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

Der Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec sollte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie moderne Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen erfolgen [16] (siehe auch Modul 3E).

Von allen Kindern und Jugendlichen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus haben etwa 99 % einen Typ 1 Diabetes. Im vorliegenden Dossier wird daher näher auf Kinder und Jugendliche mit diesem Diabetes-Typ eingegangen. Bei dem Typ 1 Diabetes kommt es zu einem absoluten Insulinmangel aufgrund einer Zerstörung der Betazellen der Langerhans-Inseln im Pankreas, in deren Folge keine Sekretion von Insulin mehr stattfindet. Der Typ 1 Diabetes macht ca. 5-10 % aller Fälle mit Diabetes mellitus aus. Die Erkrankung tritt am häufigsten im Kindes- und Jugendalter auf.

Zum Nachweis des Zusatznutzens liegt eine randomisierte, kontrollierte, Phase-III-Studie (NN1250-3561) mit 350 Patienten vor. Bei der Studie NN1250-3561 handelt es sich um eine 26-wöchige RCT (Hauptstudie) mit zweiarmigem, parallelem und offenem Studiendesign sowie einer 26-wöchigen Verlängerungsphase [6,7]. Die Studie war im *Treat-to-Target-Design* geplant worden, um die Sicherheit von Insulinprodukten vergleichen zu können. Dabei wird die Insulindosis auf ein präspezifiziertes Plasmaglucozeziel (nicht HbA<sub>1c</sub>-Ziel!) titriert, um bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle die Sicherheitsprofile vergleichen zu können [5,111]. Die Studie vergleicht Insulin degludec mit Insulin detemir, beide zusammen mit Insulin aspart, bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes.

Für die Studie NN1250-3561 ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Gemäß der deutschen Fachinformation beinhaltet die Patientenpopulation für Anwendungsgebiet E Jugendliche und Kinder ab einem Jahr mit Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2), für die eine Behandlung mit lang wirkendem Basalinsulin in Frage kommt. In Deutschland ist der überwiegend prävalente Diabetes-Typ bei insulinpflichtigen Kindern und Jugendlichen mit etwa 99 % der Typ 1 Diabetes [1-3](siehe auch Modul 3E). Die Studienpopulation in Studie NN1250-3561 bestand aus Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis <18 Jahren mit insulinpflichtigem Typ 1 Diabetes. Für Kinder und Jugendliche mit Typ 2 Diabetes liegt keine Studie vor, jedoch sind die Ergebnisse laut Fachinformation von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes übertragbar auf Kinder und Jugendliche mit Typ 2 Diabetes [13-15]. Eine Extrapolationsanalyse von

Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes und Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes unterstützt die Anwendung von Insulin degludec bei Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes. Dabei wird für Jugendliche mit Typ 2 Diabetes eine höhere Gewichts-adjustierte Dosisanpassung erwartet als für Erwachsene mit Typ 2 Diabetes [13-15].

Von den Patienten in Studie NN1250-3561 waren 74,6 % (261/350) weiß. Somit fügt sich die Studienpopulation bezüglich des Diabetes-Typs und der ethnischen Zugehörigkeit zu einem Großteil in den deutschen Versorgungskontext ein. Mit einem Anteil von 66,3 % (232/350) Europäern und Nordamerikanern in der eingeschlossenen Studie ist auch hinsichtlich der regionalen Herkunft der Patienten eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Der Anteil der Patienten in der Studie, die gemäß den deutschen Fachinformationen behandelt wurden, lag bei 98,6 % (345/350) [105].

Die Vergleichstherapie in Studie NN1250-3561 war das lang wirkende Insulinanalogon Insulin detemir. Moderne Insulinanaloga sind in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe. Weltweit werden moderne Insulinanaloga in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus eingesetzt. Eine Gleichwertigkeit der lang wirkenden modernen Insuline gegenüber den lang wirkenden Humaninsulinen wurde für die Behandlung des Typ 1 Diabetes bei Erwachsenen im Rahmen der Nutzenbewertungen des IQWiG aus dem Jahre 2010 festgestellt [31]. Auch der G-BA sieht für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin bei Erwachsenen als gegeben [37]. Internationale Leitlinien empfehlen und beschreiben darüber hinaus die Vorteile der modernen Insulinanaloga, insbesondere mit Blick auf eine reduzierte Hypoglykämierate [21]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin detemir gegenüber Humaninsulin bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes wurde in einer 52-wöchigen randomisierten kontrollierten klinischen Studie überprüft [112]. Dabei zeigte Insulin detemir bei vergleichbarer HbA<sub>1c</sub>-Senkung einen signifikanten Vorteil hinsichtlich bestätigter und nächtlicher Hypoglykämien (Rate Ratio: 0,76 [95 %-KI 0,60; 0,97] und 0,62 [95 %-KI 0,47; 0,84]). In einer Subgruppenanalyse der Kinder im Alter von 2-5 Jahren bestätigten sich diese Beobachtungen [113]. Darüber hinaus traten unter Insulin detemir auch numerisch weniger unerwünschte Ereignisse auf gegenüber Humaninsulin (69 % vs. 77 %) [113].

Im vorliegenden Dossier soll der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einem modernen Insulinanalogon erbracht werden.

### **Verlängerung des Überlebens**

#### Gesamtmortalität

In Studie NN1250-3561 traten keine Todesfälle auf.

## Verbesserung des Gesundheitszustands

### Änderung im HbA<sub>1c</sub>-Wert

In Studie NN1250-3561 senkten sowohl Insulin degludec als auch Insulin detemir den HbA<sub>1c</sub>-Wert von Beginn bis zum Ende der Studie in vergleichbarem Ausmaß. In Bezug auf die NPG-Senkung war Insulin degludec Insulin detemir signifikant überlegen.

Die Patienten unter Insulin degludec starteten mit einem etwas höheren HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Beginn der Studie als Patienten unter Insulin detemir. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert betrug unter Insulin degludec zu Beginn der Studie 8,2 % und unter Insulin detemir 8,0%. Der HbA<sub>1c</sub>-Zielwert für Kinder und Jugendliche wird von der Deutschen Diabetes Gesellschaft mit < 7,5 % angegeben [61]. Dabei ist dieser Schwellenwert an die Bedingung geknüpft, dass keine schwerwiegenden Hypoglykämien auftreten und dass Blutzuckerschwankungen möglichst gering gehalten werden sollen. In Studie NN1250-3561 wurde der mittlere adjustierte HbA<sub>1c</sub>-Wert unter Insulin degludec von 8,2 % auf 8,0 % nach 26 Wochen und auf 7,9 % nach 52 Wochen gesenkt und unter Insulin detemir von 8,0 % auf 7,7 % nach 26 Wochen und nach 52 Wochen auf 7,8 %. In beiden Behandlungsarmen zeigte sich eine vergleichbare HbA<sub>1c</sub>-Reduktion bereits nach den ersten 12 Wochen Behandlung. Danach gab es unter beiden Insulinen einen geringen Anstieg im HbA<sub>1c</sub>-Wert bis Woche 38 gefolgt von einer weiteren HbA<sub>1c</sub>-Senkung, die unter Insulin degludec stärker ausfiel als unter Insulin detemir. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Insulin degludec - Insulin detemir) war nach 26 Wochen (adjustierte MWD: 0,15 % [95 %-KI: -0,03; 0,32]), sowie nach 52 Wochen (adjustierte MWD: -0,01 % [95 %-KI: -0,20; 0,19]) vergleichbar und statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Studie werden durch die Sensitivitätsanalysen gestützt, in denen die Analyse in anderen Populationen bzw. mit anderen Modellen durchgeführt wurde.

Betrachtet man hingegen den Verlauf des NPG-Werts in beiden Behandlungsarmen, so zeigt sich nach 52 Wochen eine signifikant stärkere Reduktion unter Insulin degludec. Patienten im Insulin degludec Arm starteten die Studie mit einem höheren mittleren NPG-Wert von 9,0 mmol/l (162,1 mg/dl) im Vergleich zu Patienten mit Insulin detemir, die mit einem NPG-Wert von 8,4 mmol/l (151,0 mg/dl) starteten. Unter Insulin degludec wurde der mittlere NPG-Wert während der ersten 12 Wochen gesenkt, stieg bis Woche 26 wieder leicht an und sank zwischen Woche 26 und Woche 52 auf 7,8 mmol/l (140,2 mg/dl). Im Vergleich dazu stieg der NPG-Wert unter Insulin detemir von Beginn der Studie bis Woche 38 kontinuierlich an und wurde bis Woche 52 nur leicht wieder gesenkt auf 9,5 mmol/l (170,8 mg/dl). Insgesamt senkte Insulin degludec während 52 Wochen den mittleren NPG-Wert um 1,62 mmol/l mehr im Vergleich zu Insulin detemir. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (adjustierte MWD: -1,62 mmol/l [-2,84; -0,41]). Die bessere glykämische Kontrolle konnte mit einer 30%-niedrigeren Basalinsulin Dosis mit IDeg im Vergleich zu IDet erreicht werden

Die Ergebnisse hinsichtlich der NPG-Werte zeigen, dass bei einer Umstellung auf Insulin degludec eine signifikante Verbesserung der Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. Ein hoher NPG-Wert am Morgen kann darauf hinweisen, dass der Insulinbedarf über Nacht durch

das Basalinsulin nicht mehr vollständig gedeckt wurde. Blutzuckerwerte am Tag werden hingegen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes neben dem Basalinsulin auch maßgeblich durch die Dosis des Bolusinsulins, die Kalorienzufuhr und die körperliche Aktivität beeinflusst. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert als Maß für die Blutzuckerwerte der letzten 4-12 Wochen, wird dementsprechend auch durch diese Faktoren beeinflusst. Es ist somit erklärbar, dass sich ein bestehender Unterschied im Wirkprofil zweier Basalinsuline nicht unbedingt in einer unterschiedlichen HbA<sub>1c</sub>-Reduktion niederschlagen muss.

Die Verläufe des HbA<sub>1c</sub>-Werts sowie des NPG-Werts in der Studie standen im Einklang mit einer anderen randomisierten offenen *Treat-to-Target*-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2-16 Jahren, die Insulin detemir gegenüber NPH Insulin verglich (beide als Basal-Bolus Regimen in Kombination mit Insulin aspart) [112,113]. In dieser Studie blieb der HbA<sub>1c</sub>-Wert unter Insulin detemir bei besseren NPG-Werten zwischen Woche 12 und 26 bei Kindern der Altersgruppen von 2-5 und 6-12 Jahren ebenfalls stabil. Dagegen stieg er in der Altersgruppe der 13-16 Jährigen etwas an; dieser Anstieg wurde ebenfalls in Studie NN1250-3561 beobachtet. Eine gute Blutzuckerkontrolle ist bei Jugendlichen aufgrund von physiologischen Veränderungen in der Pubertät und psychosozialen Faktoren besonders schwierig. Psychosoziale Faktoren beinhalten zum Beispiel den Wunsch, unabhängig von den Eltern zu sein, von Freunden akzeptiert zu werden und die Neigung zum Experimentieren und riskantem Verhalten. Deswegen wird bei Jugendlichen oft eine Verschlechterung in der Blutzuckerkontrolle beobachtet [58].

Insgesamt zeigt Insulin degludec eine verbesserte Abdeckung des Insulinbedarfs über Nacht gemessen am NPG-Wert und eine vergleichbare Senkung im HbA<sub>1c</sub>-Wert wie Insulin detemir.

#### Hyperglykämien mit Ketose

Hyperglykämien und damit einhergehende Ketosen sind die unmittelbaren Folgen des Insulinmangels und können bei Nicht-Behandlung zu einer diabetischen Ketoazidose führen [56,60]. Die diabetische Ketoazidose ist die wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität von Kindern mit Typ 1 Diabetes bei Manifestation und im weiteren Krankheitsverlauf [61]. Da durch die Vermeidung von Hyperglykämien mit Ketose die Risikokonstellation für eine diabetische Ketoazidose verbessert werden kann, ist die Vermeidung von Hyperglykämien mit Ketose bei der Therapie des Diabetes mellitus von großer Relevanz [46,56].

Das Vorliegen einer Ketose zeigt an, dass im Körper bereits gegenregulatorische Mechanismen ausgelöst wurden, die zu einer Störung im Hormon-, Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt führen. Hyperglykämien mit vorliegender Ketose sind als schwerwiegender als herkömmliche Hyperglykämien anzusehen, weil sie bei Nicht-Behandlung schnell in eine diabetische Ketoazidose fortschreiten können [55,56].

Die diabetische Ketoazidose ist eine gefährliche Komplikation des Diabetes mellitus. Sie ist besonders bei Kindern gefürchtet, da sie häufig spät erkannt wird und wegen der erhöhten Empfindlichkeit des kindlichen Organismus – speziell des Zentralnervensystems – trotz intensivmedizinischer Maßnahmen zur Entstehung eines zerebralen Ödems mit resultierenden bleibenden Hirnschäden oder zum Tod führen kann [52-54].

In Studie NN1250-3561 wurden Ketosen systematisch aus dem Blut gemessen und nicht nur im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erfasst. Eine Ketose war definiert als Ereignis mit einem Plasmaglucosewert  $>14$  mmol/l (250 mg/dl) und einer gemessenen Ketonkörperkonzentration im Blut  $>1,5$  mmol/l. Damit sind bei der Definition der Hyperglykämien mit Ketose in der vorliegenden Studie bereits zwei der drei Diagnosekriterien für die diabetische Ketoazidose erfüllt (a) Blutglucosewerte  $>11,1$  mmol/l (200 mg/dl), b) Ketonämie bzw. Ketonurie, c) venöser pH-Wert  $<7,3$  oder Bikarbonat  $<15$  mmol/l [55,60]).

In Studie NN1250-3561 wurden Ketonkörper als besondere Vorsichtsmaßnahme gemessen, um diabetische Ketoazidosen frühzeitig zu erkennen und Gegenmaßnahmen treffen zu können. Dadurch wurden diabetische Ketoazidosen in Studie NN1250-3561 bis auf zwei Infektions-bedingte Fälle weitgehend verhindert. Aus diesem Grund kann die Bewertung des Risikos diabetischer Ketoazidosen unter Insulin degludec gegenüber anderen moderen Insulinen nur anhand der Hyperglykämien mit Ketose stattfinden.

Kinder und Jugendliche unter Insulin degludec erlitten in Studie NN1250-3561 signifikant weniger Hyperglykämien mit Ketose als Kinder und Jugendliche unter Insulin detemir. So wurden während der ersten 26 Wochen unter Insulin degludec bei etwa halb so vielen Kindern und Jugendlichen Hyperglykämien mit Ketose verzeichnet wie unter Insulin detemir (Anteil: 8,6 % vs. 19,5 %; Rate pro 100 Patientenjahre: 51 vs. 102). Dabei war die Rate der Hyperglykämien mit Ketose für Kinder und Jugendliche mit Insulin degludec nach 26 Wochen um 64% geringer als für Kinder mit Insulin detemir. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,36 [95 %-KI: 0,17; 0,76]). Dieses Ergebnis ließ sich auch nach 52 Wochen beobachten, wo die Rate der Hyperglykämien mit Ketose bei Insulin degludec gegenüber Insulin detemir um 59% geringer war (Rate Ratio: 0,41 [95 %-KI: 0,22; 0,78]).

Die signifikante Reduktion von Hyperglykämien mit Ketose unter Insulin degludec gegenüber Insulin detemir in Studie NN1250-3561 weist auf einen Vorteil von Insulin degludec gegenüber anderen langwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Risikokonstellation für diabetische Ketoazidosen hin. Die Ursache hierfür könnte das sehr günstige pharmakokinetische Profil von Insulin degludec sein. Bei Kindern und Jugendlichen sind – besonders in der Pubertät – aus physiologischen Gründen starke Schwankungen des Blutzuckerspiegels die Regel [60,114,115]. Zu den hormonellen Veränderungen, denen der noch wachsende Organismus unterworfen ist, erschweren weitere Faktoren wie ein unregelmäßiger Tagesablauf, teilweise unkontrollierte Aufnahme von Nahrung und Getränken, geplante und ungeplante körperliche Aktivitäten und nicht zuletzt vergleichsweise häufige Infektionen, die metabolische Kontrolle [60,114-117]. Möglicherweise trägt das gleichmäßige, flache und stabile Wirkprofil von Insulin degludec [118] dazu bei, dass der Organismus transiente Hyperglykämien, die in Studie NN1250-3561 unter Insulin degludec und Insulin detemir gleich häufig auftraten, leichter toleriert, d. h. ohne sofort reaktiv die gegenregulatorischen Mechanismen sowie die katabolen Stoffwechselwege mit einer resultierenden Ketose in Gang zu setzen.

Über das Auftreten von Hyperglykämien mit Ketose und diabetischen Ketoazidosen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus in Deutschland gibt es nur sehr wenige Daten. So variieren die Angaben zur Inzidenz der diabetischen Ketoazidose von 1 pro 100 Patientenjahre [60], bis hin zu 5,1 pro 100 Patientenjahre [119]. Man geht aber davon aus, dass das Auftreten von diabetischen Ketoazidosen mit erheblichen Mehrkosten für das Gesundheitssystem verbunden ist. In einer Auswertung der Patientendaten von 12.001 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-19 Jahren der deutschen Datenbank DPV wurden die Beziehungen zwischen der diabetischen Ketoazidose und den Behandlungskosten mit Hilfe von Log-Linear-Modellen untersucht. Es ergaben sich für Patienten mit diabetischen Ketoazidosen bis zu 3,6-fach höhere diabetesbedingte Kosten als für Patienten ohne diabetische Ketoazidosen. Die Hospitalisierungskosten betragen bei Patienten mit mehr als einer diabetischen Ketoazidose mehr als das Zehnfache [63].

### *Gemeinsame Betrachtung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und der Hyperglykämien mit Ketose*

Die Blutzuckersenkung gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert war unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin detemir über 52 Wochen vergleichbar. Der NPG-Wert wurde jedoch unter Insulin degludec gegenüber Insulin detemir signifikant stärker reduziert. Die Rate an Hypoglykämien unterschied sich nicht zwischen den Behandlungen. Die Rate der Hyperglykämien mit Ketose war dagegen bei Insulin degludec nach 26 Wochen 64% geringer und nach 52 Wochen 59% geringer als bei Insulin detemir.

Aus der gemeinsamen Betrachtung des vergleichbaren HbA<sub>1c</sub>-Wertes, der vergleichbaren Rate der Hypoglykämien, der signifikant besseren NPG-Reduktion und der signifikant geringeren Rate an Hyperglykämien mit Ketose ergibt sich insgesamt ein Vorteil für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Insulin degludec gegenüber Insulin detemir.

Die signifikant niedrigere Rate an Hyperglykämien mit Ketose unter Insulin degludec in Studie NN1250-3561 zeigt zudem, dass Insulin degludec bei einmal täglicher Gabe eine zuverlässige und gleichmäßige Insulinabdeckung bietet und so die glykämische Kontrolle gegenüber Insulin detemir noch verbessern kann.

## **Verringerung von Nebenwirkungen**

### Hypoglykämien

Ziel der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit insulinpflichtigen Diabetes mellitus ist es prinzipiell, einen möglichst normnahen HbA<sub>1c</sub>-Wert dauerhaft zu erreichen und dabei Entgleisungen des Blutzuckers in Form von diabetischen Ketoazidosen und schweren Hyperglykämien zu vermeiden [46]. Die Wahl des HbA<sub>1c</sub>-Zielwertes sollte dabei stets als ein Kompromiss zwischen der Notwendigkeit, Kinder und Jugendliche vor diabetischen Ketoazidosen und schweren Hypoglykämien zu schützen, und der Verhinderung oder Verzögerung des Entstehens von Folgeerkrankungen verstanden werden [46,61].

Die Vermeidung von Hypoglykämien stellt eine der größten Herausforderungen bei der Erreichung eines möglichst normnahen Blutglucosespiegels dar [61]. Je niedriger der

anvisierte Blutglucosebereich ist, desto häufiger können Hypoglykämien auftreten. Hypoglykämien können bei Menschen mit Diabetes mellitus, wenn nicht rechtzeitig hinreichend behandelt, zu Koma, Krämpfen und sogar zum Tod führen.

Es wird zwischen schweren und nicht schweren Hypoglykämien unterschieden. Unter schweren Hypoglykämien versteht man bei Kindern und Jugendlichen Unterzuckerungen, die so ausgeprägt sind, dass das Kind einen veränderten Geisteszustand hat und Fremdhilfe benötigt, halb bei Bewusstsein oder bewusstlos ist, im Koma mit oder ohne Krämpfe ist und unter Umständen parenterale Therapie benötigt [6,7,83]. Die Definition schwerer Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen ist nicht wie bei Erwachsenen nach der Notwendigkeit der Fremdhilfe definiert [66], da besonders jüngere Kinder auch bei nicht-schweren Hypoglykämien auf Fremdhilfe angewiesen sind. Nicht-schwere Hypoglykämien werden gemäß der ISPAD/ADA bei Kindern und Jugendlichen in vier Kategorien eingeteilt: dokumentierte symptomatische Hypoglykämien, asymptomatische Hypoglykämien, wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämien und relative Hypoglykämien [50,57,66]. Dabei sind aus Sicht von Novo Nordisk und der ADA zur Dokumentation in Studien nur solche Episoden geeignet, die den ersten beiden Kategorien zugeordnet werden können, da diese Episoden durch einen Plasmaglucosewert unter einer definierten Schwelle bestätigt sind [66]. Nicht-schwere Hypoglykämien stellen für den Patienten ein Risiko dar, besonders da zahlreiche nicht-schwere hypoglykämische Episoden asymptomatisch verlaufen beziehungsweise vom Patienten aufgrund von Wahrnehmungsstörungen („hypoglycaemia unawareness“) oder wegen des Auftretens während des Schlafs nicht bemerkt werden [50,57]. Besonders bei kleineren Kindern sind Eltern auf die Messung von Plasmaglucosewerten angewiesen und eine Symptomatik kann leicht übersehen oder fehlinterpretiert werden.

Der Plasmaglucosewellenwert für Hypoglykämien wird von der ISPAD und der ADA mit  $\leq 3,9$  mmol/l (70 mg/dl) definiert [50,57,66]. Im Gegensatz zu diesen Angaben wurde in den Novo Nordisk Zulassungsstudien und entsprechend im Nutzendossier die hypoglykämische Schwelle mit  $< 3,1$  mmol/l (56 mg/dl) angesetzt. Die von Novo Nordisk Pharma GmbH verwendete Definition der „bestätigten Hypoglykämien“ in den klinischen Studien basiert auf der medizinischen Evidenz zu Hypoglykämie-Schwellenwerten und der physiologischen und kognitiven Effekte von Hypoglykämien. Die im Insulin degludec Nutzendossier von Novo Nordisk verwendete Definition der „bestätigten Hypoglykämien“ basiert auf den Diagnosekriterien dieser Zulassungsstudien und umfasst alle Ereignisse, bei denen entweder eine schwere Hypoglykämie oder eine nicht schwere Hypoglykämie mit Plasmaglucosewerten unter 3,1 mmol/l (56 mg/dl) bei gleichzeitig vorhandenen oder fehlenden hypoglykämischen Symptomen dokumentiert wurde (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.2). Derzeit betrachtet das IQWiG bei erwachsenen Patienten nur symptomatische Hypoglykämien, da laut IQWiG unklar sei, inwieweit asymptomatische Hypoglykämien patientenrelevant sind [31,64]. Im vorliegenden Dossier wurde die von Novo Nordisk aufgestellte Definition der bestätigten Hypoglykämien zum Nachweis des Zusatznutzens verwendet. Der Vollständigkeit halber wurden auch die Definitionen von ISPAD/ADA und IQWiG als Sensitivitätsanalysen präsentiert.

Die Betrachtung von Hypoglykämien soll gemeinsam mit der langfristigen Blutzucker-Senkung erfolgen [120].

### *Hypoglykämien*

Die Auswertung bezüglich der Rate an bestätigten Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre zeigte in Studie NN1250-3561 vergleichbare Ergebnisse zwischen Insulin degludec und Insulin detemir. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war dementsprechend zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,13 [95 %-KI: 0,90; 1,41]) und zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,11 [95 %-KI: 0,89; 1,38]) nicht signifikant.

In den ersten Wochen der Studie sind vermehrt Hypoglykämien aufgetreten, da ein Wechsel des Insulins und des dazu gehörigen Regimens eine häufige Anpassung der Dosis und des Zeitpunkts der Basal- und Bolusinjektionen erfordert. Aus diesem Grund wurde eine *post hoc* Analyse durchgeführt, um das Auftreten von bestätigten Hypoglykämien während der Erhaltungsphase (nach Woche 16) auszuwerten, in der sich die Dosisanpassung des Insulins bereits stabilisiert hat. Die Raten der bestätigten Hypoglykämien waren auch in der Erhaltungsphase, zwischen Woche 16 und 26 (Rate Ratio: 1,03 [95 %-KI: 0,79; 1,33]), sowie zwischen Woche 16 und 52 (Rate Ratio: 1,05 [95 %-KI: 0,83; 1,32]) vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich. Die meisten bestätigten Hypoglykämien traten in beiden Behandlungsarmen tagsüber auf und sind somit auch auf die nicht adäquate Dosis des Bolusinsulins zurückzuführen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalysen. So waren bestätigte Hypoglykämien auch nach IQWiG oder nach ISPAD/ADA Definition zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

### *Nächtliche Hypoglykämien*

Vor dem Hintergrund unerkannter Hypoglykämien sind gerade nächtliche hypoglykämische Ereignisse von Bedeutung, da sie während des Schlafs häufig nicht wahrgenommen werden können. So treten ca. 50 % aller schwerwiegenden Hypoglykämien während der Nacht auf und können zu Krämpfen und Komata bis hin zum Tod, ausgelöst durch Herzrhythmusstörungen („*dead-in-bed*“-Syndrom), führen [69,83,90,91,121]. Dem „*dead-in-bed*“-Syndrom werden ca. 6 % aller Todesfälle von Patienten mit Diabetes unter 40 Jahren zugeschrieben [83]. Zudem können unbemerkte nächtliche Hypoglykämien die Wahrnehmung für hypoglykämische Ereignisse im Allgemeinen beeinträchtigen [83,90]. Weitere Studien belegen, dass asymptotische Hypoglykämien ein sehr häufiges Phänomen darstellen. So zeichneten kontinuierliche Glucosemessungen bei 63 % der Patienten mit Typ 1 Diabetes- und 47 % der Typ 2 Diabetes nicht erkannte Hypoglykämien auf, und 74 % aller hypoglykämischen Episoden ereigneten sich während der Nacht; umgekehrt blieben alle während der Nacht aufgezeichneten Hypoglykämien von den Patienten unbemerkt [122]. In einer anderen Studie blieben 83 % der mittels kontinuierlicher Glucosemessung entdeckten hypoglykämischen Episoden von den Patienten unbemerkt [123].

Die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (von 23:00 bis 07:00 Uhr) war in Studie NN1250-3561 nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen Insulin degludec und Insulin detemir, sowohl zu Woche 26 (Rate Ratio: 0,96 [95 %-KI: 0,70; 1,34]), als auch zu Woche 52 (Rate Ratio: 0,99 [95 %-KI: 0,72; 1,34]). In der Erhaltungsphase, zwischen Woche 16 und 26 (Rate Ratio: 0,68 [95 %-KI: 0,46; 1,01]) und zwischen Woche 16 und 52 (Rate Ratio: 0,88 [95 %-KI: 0,63; 1,23]) zeigte sich eine Tendenz für einen Vorteil bei Insulin degludec, der allerdings statistisch nicht signifikant war.

### *Schwere Hypoglykämien*

Schwere Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen wurden in Studie NN1250-3561 gemäß den ISPAD-Kriterien von 2009 definiert: „Das Kind hat einen veränderten Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe, ist halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, ist im Koma mit oder ohne Krämpfen und benötigt unter Umständen parenterale Therapie“ [6,7,83]. Da das Kriterium „veränderter Geisteszustand“ von der subjektiven Wahrnehmung der Eltern oder sonstiger Pflegepersonen abhängig ist, kann die Entscheidung, ob eine Episode der Definition entspricht, besonders bei kleinen Kindern anspruchsvoll sein.

In Bezug auf die schweren Hypoglykämien zeigte sich unter Insulin degludec eine numerisch erhöhte Rate verglichen mit Insulin detemir. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren weder zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,22 [95 %-KI 0,57; 2,62]), noch zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,30 [95 %-KI 0,64; 2,64]) statistisch signifikant unterschiedlich.

Bemerkenswert ist, dass fast allen schweren Hypoglykämien ein Bolus als letzte Insulinverabreichung vorausging und die Ereignisse somit nicht sicher auf das Basalinsulin zurückgeführt werden können.

Insgesamt wurden bei Insulin degludec 46 von 61 (75%) bestätigten schweren hypoglykämischen Episoden nach Woche 52 über das subjektive Kriterium „veränderter Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe“ klassifiziert [6,7]; bei Insulin detemir waren es nur 18 von 38 (47%). Die Analyse von Episoden mit „a) halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, b) im Koma mit oder ohne Krämpfen“ (exklusive des subjektiven Kriteriums „veränderter Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe“) ergab entweder numerisch gleiche oder geringere Episoden unter Insulin degludec verglichen mit Insulin detemir (Rate pro 100 Patientenjahre: a) 4 vs. 7 und b) 5 vs. 7) [6,7]. Die Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien sollte aufgrund der insgesamt geringen Rate an schweren Hypoglykämien und des *open-label* Designs der Studie mit Insulin degludec als neues Basalinsulin jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Da die meisten schweren Hypoglykämien anhand des subjektiven Kriteriums „veränderter Geisteszustand“ dokumentiert wurden, ist es denkbar, dass Patienten bzw. deren Eltern im Insulin degludec Arm etwas kritischer in der Beurteilung der Symptome waren und es dadurch zu einer leichten Häufung der schweren Hypoglykämien kam. Zudem hatten 47,2% der Patienten des Insulin detemir Arms bereits vor Teilnahme an der Studie Insulin detemir verwendet (Tabelle 4-16)

### *Gemeinsame Betrachtung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und der Hypoglykämien*

Die HbA<sub>1c</sub>-Senkung unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin detemir war über 52 Wochen vergleichbar. Es zeigte sich weder nach 26 Wochen noch nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied in den MWD des HbA<sub>1c</sub>-Wertes der beiden Behandlungen. Auch bei den Hypoglykämien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, weder für bestätigte Hypoglykämien, noch für nächtliche bestätigte Hypoglykämien sowie schwere Hypoglykämien.

In der gemeinsamen Betrachtung der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und der Hypoglykämien ergaben sich somit vergleichbare Ergebnisse mit Insulin degludec gegenüber Insulin detemir.

### *Unerwünschte Ereignisse*

Insulin degludec und Insulin detemir zeigen keine Sicherheitsunterschiede in Bezug auf unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten nur unter Insulin detemir auf.

In Bezug auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse waren beide Behandlungsarme Insulin degludec und Insulin detemir zu beiden Zeitpunkten vergleichbar (Rate pro 100 Patientenjahre: Woche 26: 944 und 899; Woche 52: 906 und 859). Die Raten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse waren insgesamt sehr gering und zeigten ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen keine erkennbaren Unterschiede (Rate pro 100 Patientenjahre: Woche 26: 17 und 18; Woche 52: 15 und 16). Insgesamt brachen nur drei Patienten, alle aus dem Insulin detemir Arm, die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

### **Fazit**

Während der gesamten Studie traten keine Todesfälle auf. Für den Endpunkt **Mortalität** ist demnach **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Die **Änderung im HbA<sub>1c</sub>-Wert** war unter Insulin degludec nach 26 und 52 Wochen vergleichbar mit Insulin detemir. Die **Reduktion im NPG-Wert** war dabei signifikant stärker unter Insulin degludec als unter Insulin detemir. Da diese Endpunkte alleine nach den Kriterien des G-BA und IQWiG nicht patientenrelevant sind, kann hieraus isoliert kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Sowohl während 26 Wochen als auch während 52 Wochen sind unter Insulin degludec signifikant weniger **Hyperglykämien mit Ketose** aufgetreten (Rate Ratio; obere Grenze des 95 %-KI: 0,76 und 0,78). Unter Berücksichtigung der vergleichbaren HbA<sub>1c</sub>-Senkung und signifikant verbesserten NPG-Senkung ergibt sich hieraus ein **beträchtlicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Zwischen Insulin degludec und Insulin detemir wurden weder während 26 noch während 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich **Hypoglykämien** beobachtet. Dies galt sowohl für schwere Hypoglykämien sowie für bestätigte Hypoglykämien, nachts,

insgesamt und in der Erhaltungsphase. Auch wenn Hypoglykämien nach ISPAD/ADA oder IQWiG definiert wurden, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Unter Berücksichtigung der vergleichbaren HbA<sub>1c</sub>-Senkung sowie der signifikant verbesserten NPG-Senkung ergibt sich **kein Zusatznutzen** für Insulin degludec (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse gab es bezüglich der **unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder nach 26, noch nach 52 Wochen. **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** traten nur unter Insulin detemir auf. Für diese Endpunkte ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Die folgende Tabelle 4-98 fasst die Ergebnisse bezüglich der oben dargestellten Quantifizierung zum Zusatznutzen und den Wahrscheinlichkeiten zusammen.

Tabelle 4-98: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit

| Endpunkt  | Quantifizierung des Zusatznutzens  | Wahrscheinlichkeit |
|---|------------------------------------|--------------------|
| <b>Verlängerung des Überlebens</b>  |                                    |                    |
| Gesamtmortalität  | Kein Zusatznutzen                  | Hinweis            |
| <b>Verbesserung des Gesundheitszustandes</b>  |                                    |                    |
| Änderung im HbA <sub>1c</sub>   | Kein Zusatznutzen                  | Hinweis            |
| Hyperglykämien mit Ketose   | <b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b> | <b>Hinweis</b>     |
| <b>Verringerung von Nebenwirkungen</b>  |                                    |                    |
| Hypoglykämien <sup>4</sup>  |                                    |                    |
| bestätigte <sup>1</sup>   | Kein Zusatznutzen                  | Hinweis            |
| Erhaltungsphase <sup>3</sup>  | Kein Zusatznutzen                  | Hinweis            |
| nächtlich <sup>2</sup>  | Kein Zusatznutzen                  | Hinweis            |
| schwere   | Kein Zusatznutzen                  | Hinweis            |
| nicht-schwere   | Kein Zusatznutzen                  | Hinweis            |
| Unerwünschte Ereignisse   |                                    |                    |
| Unerwünschte Ereignisse   | Kein Zusatznutzen                  | Hinweis            |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  | Kein Zusatznutzen                  | Hinweis            |
| Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse  | Kein Zusatznutzen                  | Hinweis            |
| ADA: <i>American Diabetes Association</i> ; HbA <sub>1c</sub> : Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ISPAD: <i>International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes</i><br>1 Tag und Nacht, nach Novo Nordisk Definition<br>2 von 23:00 bis 07:00 Uhr<br>3 nach Woche 16<br>4 nach allen Definitionen (Novo Nordisk, IQWiG und ISPAD/ADA) |                                    |                    |

Insgesamt ergibt sich aus der Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin detemir jeweils in Kombination mit Insulin Aspart ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Jugendlichen und Kinder aus der Zielpopulation profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec durch eine bedeutsame Reduktion von Hyperglykämien mit Ketose bei verbesserter NPG-Senkung, bei vergleichbarer HbA<sub>1c</sub>-Senkung sowie einer vergleichbaren Rate an Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen gegenüber Insulin detemir. Zusätzlich hatten Patienten mit Insulin degludec in Studie NN1250-3561 über die gesamte Dauer der Studie eine stabilere und am Studienende um 30% niedrigere Basalinsulindosis.

Die einmal tägliche Gabe führt nachweislich zu einer besseren Compliance der Patienten und stellt einen wichtigen Fortschritt in der Anwenderfreundlichkeit der Basal-Bolus Therapie dar. Darüber hinaus bietet Insulin degludec eine deutlich geringere Variabilität der Insulinspiegel und eine Wirkdauer von 42 Stunden. Diese neuen Charakteristika bieten damit das Potential einer besseren „Ausdosierung“ der Insulingabe, ein Führen der Blutzuckerkonzentration im unteren Normbereich ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr und eine bis dato nicht vorstellbare Flexibilität in der zeitlichen Verteilung der Basalinsulingabe. Durch die höhere Wirkdauer und Flexibilität wird besonders bei Kindern und Jugendlichen in den Fällen, wo eine Insulingabe vergessen oder verspätet gegeben wird, das Risiko für diabetische Ketoazidosen reduziert.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| <b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>                    | <b>Ausmaß des Zusatznutzens</b> |
|--|---------------------------------|
| Jugendliche und Kinder ab einem Jahr mit Diabetes mellitus | Beträchtlicher Zusatznutzen     |

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

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

Es wurden keine Indirekten Vergleiche durchgeführt

##### **4.5.2 Begründung für die Vorlage 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.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen angeführt.

#### **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.*

Es lagen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten 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 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika 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

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

<sup>14</sup> 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.

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

Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

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

##### **NN1250-3561 (Hauptstudie)**

##### **Registereinträge**

Clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Insulin Degludec in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus (BEGIN™) - NN1250-3561. Novo Nordisk. Stand: 20.08.2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01513473?term=nn1250-3561&rank=1>.

EU Clinical Trials Register. A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 - NN1250-3561. Stand: 2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015] URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003148-39/DE>

WHO ICTRP. A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - NN1250-3561. Novo Nordisk. Stand:

---

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

16.09.2013. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003148-39-NL>.

Pharmnet.Bund. A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus – NN1250-3561. Stand: 2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015] URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>

## Literatur

Thalange N, Deeb LC, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith GJ, Philotheou A et al. Long-term efficacy and safety of insulin degludec in combination with bolus insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014;57(Suppl. 1):S395.

Thalange N, Deeb LC, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A et al. Long-term efficacy and safety of insulin degludec (IDeg) in combination with bolus insulin aspart (IAsp) in children and adolescents with type 1 diabetes (T1D). *Pediatric Diabetes* 2014;15(Suppl. 19):45.

Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015 [*Epub ahead of print*].

## Studienberichte

Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3561, A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - Hauptstudie. 4-7-2013. *Data on file*.

Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3561, A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - Verlängerungsphase. 21-1-2014. *Data on file*.

## 4.7 Referenzliste

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

1. diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2014. Stand: 2014. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: [http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs\\_und\\_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht\\_2014\\_kl.pdf](http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2014_kl.pdf).
2. diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2015. Stand: 2015. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL:

- [www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs\\_und\\_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht\\_2015.pdf](http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2015.pdf).
3. Lipman TH, Ratcliffe SJ, Cooper R, Levitt Katz LE. Population-based survey of the prevalence of type 1 and type 2 diabetes in school children in Philadelphia. *J Diabetes* 2013;5(4):456-461.
  4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Stand: 14.05.2012. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf).
  5. Food and Drug Administration (FDA), U.S. Department of Health and Human Services (HHS), and Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Stand: 02.2008. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071624.pdf>.
  6. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3561, A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - Verlängerungsphase. 21-1-2014. *Data on file*.
  7. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3561, A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - Hauptstudie. 4-7-2013. *Data on file*.
  8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-853.
  9. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43(8):960-967.
  10. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298(10):1189-1195.
  11. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal* 2000;321(7258):405-412.
  12. European Medicines Agency (EMA). Tresiba - Insulin degludec (Assessment history). Stand: 26.06.2014. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human\\_med\\_001609.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human_med_001609.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

13. Novo Nordisk. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Tresiba® (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2015. *Data on file*.
14. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2015. *Data on file*.
15. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Tresiba® 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 2015. *Data on file*.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung Tresiba. 2014. *Data on file*.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Stand: 2012. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-11\\_Linagliptin\\_Erneute\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_Absatz\\_5b\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf).
18. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim S, Gratzner TW, Plank J *et al*. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;2:CD005613.
19. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009;11(4):372-378.
20. Sanches AC, Correr CJ, Venson R, Pontarolo R. Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults with type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;94(3):333-339.
21. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M *et al*. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
22. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(4):950-955.
23. Böhm, B. O., Dreyer, M., Fritsche, A., Fächenbusch, M., Gälz, S., and Martin, S. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. Version: 1.0. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Stand: 09.2011. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes\\_1\\_20120319\\_TL.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf).

24. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;14.02.2014:CD009122.
25. Bode BW, Schwartz S, Stubbs HA, Block JE. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. Diabetes Care 2005;28(10):2361-2366.
26. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. Diabetologia 2002;45(7):937-948.
27. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 2003;26(6):1902-1912.
28. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 2007;50(6):1140-1147.
29. Food and Drug Organisation (FDA). MEMORANDUM OF MEETING MINUTES, End-of-Phase 2 Meeting FDA und Novo Nordisk A/S. 2009. *Data on file*.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung und Anlage X - Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1,2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V. Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 33 und 33a. Stand: 2013. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: [www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21\\_AM-RL-IX-X\\_Humaninsulin-Analoga\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_TrG.pdf).
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Version: Version 1.0. Stand: 18.02.2010. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-01\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie - Einfügung eines Abschnitts I und Neubildung einer Anlage 10 der Arzneimittel-Richtlinie. Vom 18. Juli/ 19. September 2006. Stand: 2006. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinanaloga\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinanaloga_TrG.pdf).
33. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made? Diabetes/Metabolism Research and Reviews 2014;30(2):104-119.
34. Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of basal insulins. Diabetes Technology and Therapeutics 2011;13(Suppl. 1):S15-S24.

35. Kostev K, Dippel FW, Bierwirth R. Resource consumption and costs of treatment in patients with type 1 diabetes under intensified conventional therapy under German real-life conditions. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2013;7(3):736-742.
36. Solomon MD, Vijan S, Forma FM, Conrad RM, Summers NT, Lakdawalla DN. The impact of insulin type on severe hypoglycaemia events requiring inpatient and emergency department care in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013;102(3):175-182.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Insulin degludec. Stand: 16.10.2014. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16\\_AM-RL-XII\\_Insulin%20degludec\\_2014-05-01-D-109\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf).
38. Novo Nordisk. Fachinformation Levemir® (Insulin detemir) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: 01.2014. [Zuletzt geprüft am: 08.12.2014]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Insulin detemir").
39. Novo Nordisk. Fachinformation NovoRapid® (Insulin aspart) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Stand: 11.2013. [Zuletzt geprüft am: 08.12.2014]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Insulin aspart").
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Version: Version 1.0. Stand: 30.03.2007. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-02\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version: Version 4.1. Stand: 28.11.2013. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf).
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Entwurf für Version 4.2. Stand: 18.06.2014. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf).
43. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine* 2010;8:18.
44. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ *et al.* CONSORT 2010 Explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *The British Medical Journal* 2010;340:c869.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.11.2014 B2 - in Kraft getreten am 19.November 2014. Stand: 19.06.2014. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO\\_2014-06-19\\_iK-2014-11-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf).
46. Rewers MJ, Pillay K, de BC, Craig ME, Hanas R, Acerini CL *et al.* Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:102-114.
47. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H *et al.* Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371(21):1972-1982.
48. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M *et al.* Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008;9(2):87-95.
49. Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, Ritterband LM, Magee JC, Cox DJ *et al.* Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: a field study. *Diabetes Care* 2009;32(6):1001-1006.
50. International Diabetes Federation (IDF). Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. Stand: 2011. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [https://www.ispad.org/sites/default/files/resources/files/idf-ispad\\_diabetes\\_in\\_childhood\\_and\\_adolescence\\_guidelines\\_2011\\_0.pdf](https://www.ispad.org/sites/default/files/resources/files/idf-ispad_diabetes_in_childhood_and_adolescence_guidelines_2011_0.pdf).
51. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 [Epub ahead of print].
52. Daneman D. Diabetes-related mortality. A pediatrician's view. *Diabetes Care* 2001;24(5):801-802.
53. Decourcey DD, Steil GM, Wypij D, Agus MS. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality\*. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(7):694-700.
54. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999;81(4):318-323.
55. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W *et al.* Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10 Suppl 12:118-133.
56. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V *et al.* Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:154-179.

57. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:180-192.
58. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L *et al.* Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(1):186-212.
59. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes* 2006;7(5):289-297.
60. Danne T, Krodonouri O, Lange K. *Diabetes bei Kindern und Jugendlichen*. 7. Auflage. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2014.
61. DiabetesDE and Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Haak, T.; Kellerer, M. Stand: 2010. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/EBL\\_Kindes\\_alter\\_2010.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Kindes_alter_2010.pdf).
62. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, Miller KM, Heidtmann B, DiMeglio LA *et al.* Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia* 2014;57(8):1578-1585.
63. Icks A, Trautner C, Haastert B, Berger M, Giani G. Blindness due to diabetes: population-based age- and sex-specific incidence rates. *Diabet Med* 1997;14(7):571-575.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht A08-01. Version: Version 1.0. Stand: 24.09.2009. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A08-01\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Kindern\\_und\\_Jugendlichen.pdf](https://www.iqwig.de/download/A08-01_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf).
65. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Medicine* 1993;10(3):238-245.
66. ADA Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28(5):1245-1249.
67. Kalra S, Mukherjee JJ, Venkataraman S, Bantwal G, Shaikh S, Saboo B *et al.* Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2013;17(5):819-834.

68. Snell-Bergeon JK, Wadwa RP. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2012;14(Suppl 1):S51-S58.
69. Bendtson I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1995;42(3):269-284.
70. Vervoort G, Goldschmidt HM, van Doorn LG. Nocturnal blood glucose profiles in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple (> or = 4) daily insulin injection regimens. *Diabet Med* 1996;13(9):794-799.
71. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 2003;26(3):662-667.
72. Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *The Journal of Pediatrics* 1997;131(1 Pt 1):27-33.
73. Sovik O, Thordarson H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;55(Suppl. 2):B40-B42.
74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Version: Version 1.1. Stand: 26.02.2009. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-03\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2\\_V1.1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf).
75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 34a SGB V. Version: Version 1.0. Stand: 27.06.2013. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27\\_A13-02\\_Sitagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27_A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
76. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2009;52(1):38-41.
77. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER *et al.* Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94(3):709-728.
78. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009;52(1):35-37.
79. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft zur ICD-Kodierung bei Hypoglykämie, Diabetesentgleisungen, multikausalen Bedingungen von Diabetesmanifestationen/-komplikationen. Stand: 2012. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: <http://www.deutsche-diabetes->

[gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ICD-Kodierung\\_010312\\_Positionspapiere\\_DDG\\_DRG.pdf](http://gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ICD-Kodierung_010312_Positionspapiere_DDG_DRG.pdf).

80. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2008;25(3):245-254.
81. Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Primary Care Diabetes* 2009;3(3):131-139.
82. Zammitt NN, Warren RE, Deary IJ, Frier BM. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes* 2008;57(3):732-736.
83. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009;9:134-145.
84. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19(3):232-240.
85. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Real-world patient-reported rates of non-severe hypoglycaemic events in Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122(3):167-172.
86. Fritsche A, Stefan N, Haring H, Gerich J, Stumvoll M. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Annals of Internal Medicine* 2001;134(9 Pt 1):729-736.
87. Heller SR. Hypoglycaemia: Its pathophysiology in insulin treated diabetes and hypoglycaemia unawareness. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2011;11(Suppl. 1):6-9.
88. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2008;25(4):501-504.
89. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia* 2009;52(1):31-34.
90. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocrine Practice* 2003;9(6):530-543.
91. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008;57(12):3169-3176.
92. Monaghan MC, Hilliard ME, Cogen FR, Streisand R. Nighttime caregiving behaviors among parents of young children with Type 1 diabetes: associations with illness characteristics and parent functioning. *Fam Syst Health* 2009;27(1):28-38.
93. Rubin DB. Inference and missing data. *Biometrika* 1976;63(3):581-592.
94. Novo Nordisk. Post hoc Analysen von Studie NN1250-3561. 2015. *Data on file*.

95. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A *et al.* Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015 [*Epub ahead of print*].
96. Clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Insulin Degludec in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus (BEGIN™) - NN1250-3561. Novo Nordisk. Stand: 20.08.2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01513473?term=nn1250-3561&rank=1>.
97. EU Clinical Trials Register. A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 - NN1250-3561. Stand: 28.11.2011. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003148-39/DE>.
98. WHO ICTRP. A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - NN1250-3561. Novo Nordisk. Stand: 16.09.2013. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2014]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003148-39-NL>.
99. PharmnetBund. A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - NN1250-3561. Stand: 2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
100. Thalange N, Deeb LC, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith GJ, Philotheou A *et al.* Long-term efficacy and safety of insulin degludec in combination with bolus insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014;57(Suppl. 1):S395.
101. Thalange N, Deeb LC, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A *et al.* Long-term efficacy and safety of insulin degludec (IDeg) in combination with bolus insulin aspart (IAsp) in children and adolescents with type 1 diabetes (T1D). *Pediatric Diabetes* 2014;15(Suppl. 19):45.
102. Sanofi-Aventis. Lantus® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Stand: 12.2013. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung; Suche nach "Lantus").
103. Sanofi-Aventis. Apidra® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Stand: 11.2013. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung; Suche nach "Apidra").
104. Novo Nordisk. NovoMix® 30. Stand: 07.2014. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Novomix").
105. Novo Nordisk. Label conform population - summary - full analysis set. 2014. *Data on file*.

106. Zahn JD. Analysis: desirable attributes of insulin injection pens that drive patient preference and compliance. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2011;5(5):1210-1211.
107. IMS Health D.P.M. Development of the German Insulin Market - Monthly Report Feb 2014. 2014. *Data on file*.
108. Pfützner A. FlexPen for the delivery of insulin: accuracy, injection force and patient preference. *Expert Review of Medical Devices* 2009;6(2):115-123.
109. Pfützner A, Reimer T, Hohberg C, Frokjaer LP, Jorgensen C. Prefilled insulin device with reduced injection force: patient perception and accuracy. *Current Medical Research and Opinion* 2008;24(9):2545-2549.
110. Reimer T, Hohberg C, Pfützner AH, Jorgensen C, Jensen KH, Pfützner A. Intuitiveness, instruction time, and patient acceptance of a prefilled insulin delivery device and a reusable insulin delivery device in a randomized, open-label, crossover handling study in patients with type 2 diabetes. *Clinical therapeutics* 2008;30(12):2252-2262.
111. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(3):193-205.
112. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013;30(2):216-225.
113. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2-5 yr with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011;12(7):632-641.
114. Cho YH, Craig ME, Donaghue KC. Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatr Diabetes* 2014;15(1):18-26.
115. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986;315(4):215-219.
116. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA *et al*. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):963-968.
117. Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, Adolfsson P, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:203-223.
118. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012;29(8):2104-2114.

119. Karges B, Kapellen T, Neu A, Hofer SE, Rohrer T, Rosenbauer J *et al.* Long-acting insulin analogs and the risk of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes: a prospective study of 10,682 patients from 271 institutions. *Diabetes Care* 2010;33(5):1031-1033.
120. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Version: Version 1.0. Stand: 26.11.2008. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf).
121. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R *et al.* Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2014;37(1):217-225.
122. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003;26(4):1153-1157.
123. Weber KK, Lohmann T, Busch K, Donati-Hirsch I, Riel R. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with Type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115(8):491-494.

**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):

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

<sup>17</sup> 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 4-100: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                       |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | GLIA Cross® Database                         |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 09.01.2015                                   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1969 bis Datum der Suche                     |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keinen Filter verwendet                      |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                          | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes-mellitus [EMTREE]                   | 358646          |
| 2                      | Juvenile-diabetes-mellitus [EMTREE]          | 2468            |
| 3                      | Diabetes-mellitus;juvenile [EMTREE]          | 2468            |
| 4                      | Diabetes-mellitus;insulin-dependent [EMTREE] | 68136           |
| 5                      | IDDM OR diabet\$ [TI,OTI,AB,TN,KW]           | 633996          |
| 6                      | "juvenile diabetes" [TI,OTI,AB,TN,KW]        | 2959            |
| 7                      | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6                   | 634010          |
| 8                      | Tresiba\$ OR degludec\$ [TI,OTI,AB,TN,KW]    | 539             |
| 9                      | NN1250\$ OR NN-1250\$ [TI,OTI,AB,TN,KW]      | 1               |
| 10                     | "NN 1250" [TI,OTI,AB,TN,KW]                  | 1               |
| 11                     | SIBA\$ OR "insulin 454" [TI,OTI,AB,TN,KW]    | 202             |
| 12                     | 8 or 9 or 10 or 11                           | 735             |
| 13                     | 7 and 12                                     | 524             |
| 14                     | child\$ or infant\$ [TI,OTI,AB,TN,KW]        | 1575156         |
| 15                     | baby\$ or juvenile\$ [TI,OTI,AB,TN,KW]       | 114176          |
| 16                     | paediat\$ or pediat\$ [TI,OTI,AB,TN,KW]      | 320330          |
| 17                     | adolescent\$ or teen\$ [TI,OTI,AB,TN,KW]     | 704303          |
| 18                     | 14 or 15 or 16 or 17                         | 1999694         |
| 19                     | 13 and 18                                    | 22              |

Tabelle 4-101: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Cochrane Central Register of Controlled Trials  |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Wiley Online Library - The Cochrane Library   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 09.01.2015  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1950 - Datum der Suche  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keinen Filter verwendet   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees  | 16574           |
| 2                      | MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees  | 3242            |
| 3                      | diabet* [Search all text, limit: trials]  | 33695           |
| 4                      | "juvenile diabetes" [Search all text, limit: trials]  | 68              |
| 5                      | IDDM [Search all text, limit: trials]   | 524             |
| 6                      | #1 or #2 or #3 or #4 or #5  | 36092           |
| 7                      | Tresiba* [Search all text, limit: trials]   | 0               |
| 8                      | degludec* [Search all text, limit: trials]  | 68              |
| 9                      | NN1250* OR NN-1250* OR "NN 1250" [Search all text, limit: trials]   | 4               |
| 10                     | SIBA* [Search all text, limit: trials]  | 240             |
| 11                     | "Insulin 454" [Search all text, limit: trials]  | 0               |
| 12                     | #7 or #8 or #9 or #10 or #11  | 303             |
| 13                     | #6 and #12  | 79              |
| 14                     | child* or adolescent* or pediat* or paediat* or infant* or baby* or teen* or juvenile* [Search all text, limit: trials] | 158020          |
| 15                     | MeSH descriptor: [child] explode all trees  | 136             |
| 16                     | MeSH descriptor: [adolescent] explode all trees   | 76829           |
| 17                     | #14 or #15 or #16   | 158062          |
| 18                     | #13 and #17   | 13              |

Tabelle 4-102: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Medline   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | PubMed  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 12.01.2015  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 - Datum der Suche  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keinen Filter verwendet   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes mellitus [MESH Term]   | 317909          |
| 2                      | diabet* [all fields]  | 524152          |
| 3                      | "insulin dependent diabetes" [all fields]   | 19839           |
| 4                      | "juvenile diabetes" [all fields]  | 1581            |
| 5                      | IDDM [all fields]   | 64173           |
| 6                      | #1 or #2 or #3 or #4 or #5  | 525488          |
| 7                      | Tresiba* [all fields]   | 6               |
| 8                      | degludec* [all fields]  | 148             |
| 9                      | NN1250* or NN-1250* or "NN 1250 [all fields]  | 9               |
| 10                     | SIBA* [title/abstract]  | 179             |
| 11                     | "insulin 454" [all fields]  | 0               |
| 12                     | #7 or #8 or #9 or #10 or #11  | 329             |
| 13                     | #6 and #14  | 150             |
| 14                     | child* or adolescent* or pediat* or paediat* or infant* or baby* or teen* or juvenile* [all fields] | 3546291         |
| 15                     | child [MESH Terms]  | 1551826         |
| 16                     | adolescent [MESH Terms]   | 1618803         |
| 17                     | #14 or #15 or #16   | 3546291         |
| 18                     | #13 and #17   | 12              |

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

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

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

Tabelle 4-103: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Clinicaltrials.gov

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | Clinicaltrials.gov  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>                       |
| <b>Datum der Suche</b> | 12.01.2015  |
| <b>Suchstrategie</b>   | "diabetes [Conditions] AND degludec OR NN1250 OR Insulin 454 OR SIBA OR Tresiba [Interventions] |
| <b>Filter</b>          | Phase: I-IV, Age Group: Child (birth-17)  |
| <b>Treffer</b>         | 4   |

Tabelle 4-104: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | EU-CTR  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 12.01.2015  |
| <b>Suchstrategie</b>   | diabetes AND (degludec OR NN1250 OR SIBA OR Tresiba OR 454)                               |
| <b>Filter</b>          | Adolescent + Children   |
| <b>Treffer</b>         | 4   |

Tabelle 4-105: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | PharmNet.Bund   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 12.01.2015  |
| <b>Suchstrategie</b>   | ?degludec? OR ?NN1250? OR ?454? OR ?SIBA? OR ?Tresiba? [active substance] AND ?diabetes? [medical condition]  |
| <b>Filter</b>          | Trial population – age span: Under eighteen<br>Trial population – group of trial subjects: patients   |
| <b>Treffer</b>         | 2   |

Tabelle 4-106: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | ICTRP   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 12.01.2015  |
| <b>Suchstrategie</b>   | degludec OR NN1250 OR 454 OR SIBA OR Tresiba [intervention]   |
| <b>Filter</b>          | Recruitment status: all, Search for clinical trials in children   |
| <b>Treffer</b>         | 23  |

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

- 1 Kalra S, Mukherjee JJ, Venkataraman S, Bantwal G, Shaikh S, Saboo B *et al.* Hypoglycemia: The neglected complication. Indian journal of endocrinology and metabolism 2013;17(5):819-834.  
Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt (keine RCT)

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

- 1 Clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Concentration in the Blood of NN1250 in Children, Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes - NN1250-1995, NCT01030926. Novo Nordisk. Stand: 20.11.2013. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01030926?cond=diabetes&intr=degludec+OR+NN1250+OR+Insulin+454+OR+SIBA+OR+tresiba&age=0&phase=0123&rank=3&submit\\_fld\\_opt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01030926?cond=diabetes&intr=degludec+OR+NN1250+OR+Insulin+454+OR+SIBA+OR+tresiba&age=0&phase=0123&rank=3&submit_fld_opt=).  
Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.
- 2 Clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Total Exposure of NN5401 in Children, Adolescents and Adult Subjects With Type 1 Diabetes - NN5401-1982, NCT01138488. Novo Nordisk. Stand: 14.10.2013. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01138488?cond=diabetes&intr=degludec+OR+NN1250+OR+Insulin+454+OR+SIBA+OR+tresiba&age=0&phase=0123&rank=4&submit\\_fld\\_opt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01138488?cond=diabetes&intr=degludec+OR+NN1250+OR+Insulin+454+OR+SIBA+OR+tresiba&age=0&phase=0123&rank=4&submit_fld_opt=).  
Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.
- 3 Clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart Once Daily Plus Insulin Aspart for the Remaining Meals Versus Insulin Detemir Once or Twice Daily Plus Meal Time Insulin Aspart in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus - NN5401-3816, NCT01835431. Novo Nordisk. Stand: 13.11.2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835431?cond=diabetes&intr=degludec+OR+NN1250+OR+Insulin+454+OR+SIBA+OR+tresiba&age=0&phase=0123&rank=2&submit\\_fld\\_opt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835431?cond=diabetes&intr=degludec+OR+NN1250+OR+Insulin+454+OR+SIBA+OR+tresiba&age=0&phase=0123&rank=2&submit_fld_opt=).  
Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.
- 4 EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes - NN1250-1995; 2008-008306-43. Novo Nordisk. Stand: 11.08.2009. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-008306-43/DE>.  
Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

- 5 EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes - NN5401-1982, 2009-016779-31. Novo Nordisk. Stand: 27.01.2010. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016779-31/DE>.  
Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.
- 6 EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart once daily plus insulin aspart for the remaining meals versus insulin detemir once or twice daily plus meal time insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - NN5401-3816, 2012-003566-41. Novo Nordisk. Stand: 08.07.2013. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003566-41/SI>.  
Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.
- 7 Pharmnet.Bund. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type1 Diabetes - NN5401-1982, 2009-016779-31. Novo Nordisk A/S. Stand: 2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.  
Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.
- 8 WHO ICTRP. A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, treat-to-target, parallel group trial comparing SIBA (D) once daily + NovoRapid®, SIBA (E) once daily + NovoRapid® and insulin glargine once daily + NovoRapid®, all in a basal/bolus regimen in subjects with type 1 diabetes - NN1250-1835, 2007-002474-60-DE. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.03.2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-002474-60](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002474-60).  
Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.
- 9 WHO ICTRP. A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, two-arm, parallel, randomised, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) once daily plus meal-time insulin aspart for the remaining meals vs. basal-bolus treatment with insulin detemir plus meal-time insulin aspart in subjects with type 1 diabetes - NN5401-3594, 2008-005769-71-GB. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.03.2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-005769-71](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005769-71).  
Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.
- 10 WHO ICTRP. NN1250-3583A 52 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, parallel, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 1 diabetes - NN1250-3583, 2008-005774-13-GB. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.03.2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-005774-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005774-13).

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

- 11 WHO ICTRP. A trial investigating the efficacy and safety of NN1250 compared to insulin detemir in subjects with type 1 diabetes mellitus in a basal/bolus treatment regimen - NN1250-3585, 2009-011672-29-FI. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.03.2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-011672-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011672-29).

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

- 12 WHO ICTRP. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes - NN1250-1995, 2008-008306-43-DE. Novo Nordisk A/S. Stand: 24.04.2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-008306-43](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008306-43).

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

- 13 WHO ICTRP. A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes - NN5401-1982, 2009-016779-31-DE. Novo Nordisk A/S. Stand: 03.12.2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-016779-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016779-31).

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

- 14 WHO ICTRP. A trial, in which subjects with type 2 diabetes, who qualify for treatment intensification, are given insulin degludec and, additionally, either liraglutide or insulin aspart, both in combination with metformin, with the largest meal. The purpose is to compare efficacy and safety of these two treatments. - NN1250-3948, 2011-001493-25-CZ. Novo Nordisk A/S. Stand: 21.08.2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001493-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001493-25).

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

- 15 WHO ICTRP. Acceptability, safety, pharmacokinetics and effects on blood pressure of a daily dose of 0.025 to 0.135 milligram per kilogram of S 90652, a paediatric formulation of perindopril, in 2-16 years old hypertensive children - an open, non-comparative, 3-month multicentre study - CL2-90652-001, 2005-000077-22-IT. INSTITUT DE RECHERCHES INTERNATIONALES SERVIER. Stand: 19.03.2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-000077-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000077-22).

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

- 16 WHO ICTRP. An extension trial comparing safety and efficacy of NN5401 plus meal-time insulin aspart for the remaining meals with insulin detemir plus meal-time insulin aspart

in type 1 diabetes - NN5401-3645, 2009-013412-13-GB. Novo Nordisk A/S. Stand: 18.04.2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-013412-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013412-13).

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

17 WHO ICTRP. An extension trial to NN1250-3585 investigating safety and efficacy of NN1250 compared to insulin detemir in subjects with type 1 diabetes mellitus in a basal/bolus treatment regimen - BEGIN™: BB T1 - NN1250-3725, 2009-015721-36-FI. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.03.2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-015721-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015721-36).

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

18 WHO ICTRP. Begin™: Flex T1. A 26-week trial investigating the dosing flexibility, efficacy and safety of NN1250 in subjects with type 1 diabetes with a 26-week extension. - NN1250-3770, 2009-012923-27-NO. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.03.2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012923-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012923-27).

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

19 WHO ICTRP. An extension trial to trial NN1250-3583 comparing safety and efficacy of NN1250 with insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin, in type 1 diabetes - BEGIN™: T1 - NN1250-3644, 2009-015755-24-FR. Novo Nordisk A/S. Stand: 19.03.2012. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015755-24-FR>.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

20 WHO ICTRP. The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy - NN9068-3951, 2012-000140-97-DE. Novo Nordisk A/S. Stand: 26.11.2013. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-000140-97](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000140-97).

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

21 WHO ICTRP. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF SLOW VS RAPID FEEDING IN NEONATES WITH ANTENATALLY DIAGNOSED ABSENT END DIASTOLIC FLOW IN UMBILICAL ARTERY - NIL, CTRI/2011/12/002297. PGIMER Chandigarh. Stand: 11.11.2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015].

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

22 WHO ICTRP. A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart Once Daily Plus Insulin Aspart for the Remaining Meals Versus Insulin Detemir Once or Twice Daily Plus Meal Time Insulin Aspart in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus - NN5401-3816, 2012-003566-41. Novo Nordisk A/S. Stand:

- 24.11.2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01835431>.  
Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.
- 23 WHO ICTRP. Adequate adjustment from insulin degludec to insulin pump therapy in patient with type 1 diabetes - JPRN-UMIN000013136. Department of Pediatrics Osaka City University Graduate School of Medicine. Stand: 03.06.2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>.  
Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.
- 24 WHO ICTRP. Effect of Insulin Degludec versus twice-daily administration of basal insulin in type 1 diabetes assessed by continuous glucose monitoring system - JPRN-UMIN000010474. Juntendo University Graduate School of Medicine. Stand: 03.06.2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015].  
Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.
- 25 WHO ICTRP. Study for the efficacy and appropriate dosing of insulin degludec, an ultra long-acting insulin, in patients with type 1 diabetes - JPRN-UMIN000010634. Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute. Stand: 03.06.2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>.  
Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.
- 26 WHO ICTRP. Study of the efficacy and safety of insulin degludec who treating with basal insulin glargine or insulin detemir in type 1 diabetes with the Basal-Bolus Therapy - JPRN-UMIN000012358. Toho University School of Medicine, Division of diabetes, metabolism and endocrinology. Stand: 03.06.2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>.  
Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.
- 27 WHO ICTRP. The crossover study using insulin degludec in basal-bouls insulin therapy of childhood type 1 diabetes - JPRN-UMIN000013604. Department of Pediatrics, Osaka City Graduate School of Medicine. Stand: 03.06.2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>.  
Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.
- 28 WHO ICTRP. The effects of insulin Degludec on glucose fluctuation in patients with type 1 diabetes - JPRN-UMIN000012198. Division of Diabetes, Department of Internal Medicine, Diabetes Center, Aichi Medical University. Stand: 29.06.2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>.  
Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.
- 29 WHO ICTRP. Two-way crossover comparison of insulin glargine and insulin degludec in basal-bolus therapy using continuous glucose monitoring. - JPRN-UMIN000013285. Kitasato University Kitasato Institute Hospital. Stand: 20.07.2014. [Zuletzt geprüft am: 12.01.2015]. URL: <http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>.  
Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-107 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 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN1250-3561

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|--------------------|---|---|
| <b>Studienziel</b> |   |   |
| <b>2 b</b>         | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine 26-wöchige, randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, treat-to-target Studie, in welcher die Sicherheit und die Wirksamkeit von IDeg im Vergleich zu IDet, jeweils in Kombination mit IAsp bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis < 18 Jahren mit Typ 1 Diabetes untersucht wurde, gefolgt von einer 26-wöchigen Verlängerungsphase zur Beurteilung der Langzeitsicherheit.<br><br>Primäres Ziel war der Nachweis der Wirksamkeit von IDeg OD + IAsp zu den Mahlzeiten bei der Blutzuckerkontrolle im Hinblick auf die Senkung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes von Ausgangswert zu Woche 26. Eine Nicht-Unterlegenheit galt als bestätigt, wenn der Unterschied in der Änderung im HbA <sub>1c</sub> zwischen IDeg + IAsp und IDet + IAsp unter 0,4 % lag. Bei Vorliegen einer Nicht-Unterlegenheit galt ein Unterschied > 0 % als Überlegenheit. |
| <b>Methoden</b>    |   |   |
| <b>3</b>           | Studiendesign   |   |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Die Studie wurde im parallelen Design durchgeführt. Das Zuteilungsverhältnis war 1:1 (IDeg:IDet).   |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Es gab sechs substanzielle Protokolländerungen. Die ersten beiden Änderungen wurden vor Beginn der Studie implementiert.<br><br>Protokolländerung Nr. 3 galt weltweit und beinhaltete eine genauere Erklärung der Endpunkte in der Verlängerungsphase der Studie, sowie die Ergänzung der Messung von Insulin Antikörpern.<br><br>Protokolländerung Nr. 4 bezog sich auf ein französisches Zentrum und betraf die Neubenennung des Studienleiters.<br><br>Protokolländerungen Nr. 6 und 8 gültig für Finnland und UK erlaubten die Verwendung des NovoPen 4 <sup>®</sup> für höhere Basalinsulin-Dosen (über 30 E/Injektion) anstelle des NovoPen Echo <sup>®</sup> .   |
| <b>4</b>           | Probanden / Patienten   |   |
| <b>4a</b>          | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten  | <b>Einschlusskriterien der Patienten:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegende Einverständnisverklärung der Eltern und des Kindes, soweit altersgemäß, vor dem Beginn jeglicher Aktivitäten im Rahmen der Studie</li> <li>• Männlich oder weiblich im Alter von 1 bis &lt; 18 Jahren mit Typ 1 Diabetes</li> <li>• Aktuelle Therapie mit Insulin (jedes Regime), die seit mehr als drei Monaten vor der ersten Visite bestand. OADs waren nicht erlaubt.</li> <li>• Gesamtdosis an Insulin ≤ 2,0 E/kg</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> ≤ 11,0 %</li> <li>• Fähigkeit und Willen, dem Studienprotokoll zu folgen inklusive der SMPG-Messungen (Eltern und Kinder werden gemeinsam betrachtet)</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien der Patienten:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte oder mögliche Allergie auf ein Studienmedikament oder gegen einen Inhaltsstoff</li> </ul>                  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Teilnahme in dieser Studie, wobei der Begriff Teilnahme definiert wurde als Randomisierung</li> <li>• Schwangerschaft, Stillen oder die Planung einer Schwangerschaft.</li> <li>• Nicht angemessene Maßnahmen zur Verhütung einer Schwangerschaft bei Mädchen, die bereits ihre erste Regelblutung hatten.</li> <li>• Fehlende Hypoglykämie-Wahrnehmung, rezurrenente schwere Hypoglykämie oder Hospitalisierung aufgrund von diabetischer Ketose innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Visite</li> <li>• Schwere Begleiterkrankungen, außer Beschwerden, die mit dem Typ 1 Diabetes assoziiert sind, und nach Einschätzung des Behandlers Einfluss auf die Studie haben könnten</li> <li>• Geistige Unzurechnungsfähigkeit, Widerwille oder Sprachbarrieren, die ein Verständnis der Studie oder die Kooperation verhindern (Eltern und Kinder werden gemeinsam betrachtet)</li> <li>• Einnahme eines Studienmedikamentes innerhalb eines Monats vor der ersten Visite</li> <li>• Lebensbedrohliche Erkrankungen (z.B. bösartiger Krebs)</li> </ul>  |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung  | <p>Die Studie wurde an 72 Zentren in 12 Ländern durchgeführt: Bulgarien (2 Zentren), Finnland (5 Zentren), Frankreich (4 Zentren), Deutschland (3 Zentren), Italien (2 Zentren), Japan (15 Zentren), Niederlande (5 Zentren), Mazedonien (2 Zentren), Russland (6 Zentren), Südafrika (2 Zentren), UK (4 Zentren), USA (22 Zentren)</p> <p>An die 26-wöchige Behandlungsphase schloss sich eine optionale 26-wöchige Verlängerungsphase an.</p>   |
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Bis zur zweiten Visite sollten Patienten ihre Behandlung unverändert fortführen. Die Patienten wurden danach im Verhältnis 1:1 den Behandlungsrmen IDeg OD und IDet OD oder BID zugeteilt. In beiden Armen wurde IAsp als Bolusinsulin verwendet.</p> <p>IDeg OD wurde einmal täglich zur ungefähr gleichen Uhrzeit subkutan als Basalinsulin gespritzt. Patienten, die nicht an der Verlängerungsphase teilnahmen, wurden bei Visite 28 auf NPH/Novolin<sup>®</sup> umgestellt und bei Visite 29 Blut zur Antikörperbestimmung abgenommen.</p> <p>IDet konnte einmal (OD) oder zweimal (BID) täglich verabreicht werden. Die Patienten führten ihre Behandlung möglichst mit demselben Dosisschema fort, wie vor der Studie. Patienten, die vor der Studie IDet OD verwendeten, benötigten gegebenenfalls eine zweite Dosis, um einen Plasmaglukosezielwert vor dem Frühstück (5,0-8,0 mmol/l (90-145 mg/dl) und vor dem Abendessen (8,0 mmol/l (145 mg/dl)) zu erreichen. Als Anfangsdosis waren 2-4 E angesetzt.</p> <p>Die Insulintitration wurde in regelmäßigen Abständen gemäß Titrationsleitlinie durchgeführt. Dabei wurde für das Basalinsulin der niedrigste gemessene SMPG vor dem Frühstück, drei Tage vor der Visite zugrunde gelegt. IDet BID sollte morgens gemäß dem niedrigsten gemessenen SMPG vor dem Abendessen angepasst werden. Das Basalinsulin konnte mit verschiedenen Pens gemäß Protokoll gespritzt werden.</p> <p>Als Mahlzeiten-abhängiges Bolusinsulin wurde IAsp gespritzt. Bei der zweiten Visite sollten die Patienten von anderen Bolusinsulinen zu IAsp umstellen. Die Gesamtdosis konnte auf zwei bis vier tägliche Injektionen aufgeteilt werden. Die Dosis wurde einmal wöchentlich angepasst, gemäß niedrigster gemessener Plasmaglukosewerte je vor der Mahlzeit oder</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>Schlafenszeit, drei Tage vor der Visite.</p> <p>Verabreichungsform der Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IDeg 100 E/ml, 3ml Penfill® Kartusche</li> <li>• IAsp (NovoRapid®/NovoLog®) 100 E/ml, 3ml Penfill® Kartusche</li> <li>• IDet (Levemir®) 100 E/ml, 3ml Penfill® Kartusche</li> </ul>   |
| <b>6</b>          | Zielkriterien   |   |
| <b>6a</b>         | <p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p> | <p><b>Primäres Ziel:</b></p> <p>Primäres Ziel war die Bestätigung der Wirksamkeit von IDeg+IAsp für die glykämische Kontrolle bezüglich der Änderung des HbA<sub>1c</sub> zu Studienbeginn nach 26-wöchiger Behandlung, indem die Behandlung mit IDeg+IAsp und IDet+IAsp mit einem Nichtunterlegenheitslimit von 0,4 % und bei Bestätigung der Nichtunterlegenheit mit einem Überlegenheitslimit von 0 % verglichen wurde.</p> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <p>Sekundäres Ziel war der Vergleich der Wirksamkeit, in Bezug auf weitere Parameter der glykämischen Kontrolle, und Sicherheit zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Ein weiteres sekundäres Ziel war die Untersuchung der Pharmakokinetik von IDeg und IDet in verschiedenen Altersgruppen in kleinen Stichproben mit Hilfe von populationsbasierten Pharmakokinetik-Modellen.</p> <p>Der Vergleich bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit bezog sich auf folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>-Änderung</li> <li>• NPG-Änderung</li> <li>• 8-Punkte SMPG Profil</li> <li>• 4-Punkte SMPG Profil zur Anpassung der Dosierung</li> <li>• Variabilität innerhalb der Patienten gemessen am CV/</li> <li>• Anzahl von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen</li> <li>• Bestätigte Hypoglykämie nach Novo Nordisk: Jedes Ereignis, das gemäß Definition als schwere Hypoglykämie oder nicht-schwere Hypoglykämie (symptomatisch oder asymptomatisch) eingestuft wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwere Hypoglykämie: Das Kind hat einen veränderten Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe, ist halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, ist im Koma mit oder ohne Krämpfe und benötigt unter Umständen parenterale Therapie (Glucagon oder i.v. Glucose)</li> <li>○ Nicht-schwere Hypoglykämie: Episode mit einem Plasmaglucozewert &lt; 3,1 mmol/l (56 mg/dl) oder Blutglucose &lt; 2,8 mmol/l (50 mg/dl), die nicht die Kriterien einer schweren Hypoglykämie erfüllt (symptomatisch oder asymptomatisch)</li> <li>○ Desweiteren wurden bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk analysiert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nächtliche Hypoglykämie: Im Therapieverlauf aufgetretene, bestätigte Hypoglykämie zwischen 23:00 und 7:00 Uhr (inklusive).</li> <li>○ Hypoglykämie nach Woche 16: In der Erhaltungsphase</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>aufgetretene bestätigte Hypoglykämie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte Hypoglykämie nach ISPAD/ADA [50,57,66]: Jedes Ereignis, das gemäß Definition als schwere oder nicht-schwere Hypoglykämie eingestuft wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwere Hypoglykämie: Das Kind hat einen veränderten Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe, ist halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, ist im Koma mit oder ohne Krämpfe und benötigt unter Umständen parenterale Therapie</li> <li>○ Nicht-schwere Hypoglykämie: Jedes Ereignis, das gemäß Definition in eine der folgenden Kategorien eingestuft wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie: Symptomatische Episode mit einem Plasmaglucosewert <math>\leq 3,9</math> mmol/l (70 mg/dl), Hypoglykämie-Wahrnehmung und orale Behandlung durch Kind oder Eltern</li> <li>▪ Asymptomatische Hypoglykämie: Asymptomatische Episode mit einem Plasmaglucosewert <math>\leq 3,9</math> mmol/l (70 mg/dl)</li> <li>▪ Wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämien: Symptomatische Episode die nicht durch eine Plasmaglucosemessung bestätigt wurde (aber wahrscheinlich durch einen Plasmaglucosewert <math>\leq 3,9</math> mmol/l (70 mg/dl) ausgelöst wurde)</li> <li>▪ Relative Hypoglykämien: Symptomatische Episode mit einem Plasmaglucosewert <math>&gt; 3,9</math> mmol/l (70 mg/dl) und Hypoglykämie-Wahrnehmung</li> </ul> </li> <li>○ Desweiteren wurden bestätigte Hypoglykämien nach ISPAD/ADA analysiert nach:</li> <li>○ Nächtliche Hypoglykämie: Im Therapieverlauf aufgetretene, bestätigte Hypoglykämie zwischen 23:00 und 7:00 Uhr (inklusive).</li> <li>○ Hypoglykämie nach Woche 16: In der Erhaltungsphase aufgetretene bestätigte Hypoglykämie</li> </ul> </li> <li>• Hyperglykämien &amp; Hyperglykämien mit Ketose</li> <li>• Insulin-Antikörper</li> <li>• Klinische und Laborbewertungen</li> <li>• Insulin-Dosis</li> <li>• Körpergewicht und BMI</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte der Endpunkte:</b></p> |

| Item<br>a  | Charakteristikum | Studieninformation  |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|------------------|---|----------------------------|--------|------|------------|-----------|------------|------------|------------|-----------------|------------------|-----|------------|------------|------------|-------------------|--|--|----|--|--|----|--|--|----|------------------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|--|------------|------------|------------|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------------|-----------------|----------------|---|---|---|---|----|----|----|----|-----------------|------------------|----|----|----|----|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------------|--|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------------|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------|---|---|--|--|--|--|---|--|--|--|---|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|---|--|--|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------|--|---|--|--|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------------|--|--|--|--|---|--|---|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------------|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------------|--|---|--|--|--|--|---|--|--|---|--|--|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|---|--|--|--|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------|---|--|--|--|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------|--|---|--|--|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|---|---|--|--|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------|---|--|--|--|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|---|---|--|--|--|---|---|---|---|---|---|--|--|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------|--|---|--|--|--|---|---|---|---|---|-----------------|--|--|---|---|---|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------|--|--|--|--|--|---|---|---|---|---|---|-----------------|--|---|---|---|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------|--|---|--|--|--|---|---|---|---|---|-----------------|--|--|---|---|---|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |                  | <p><b>Table 9-4 Trial flow chart- site visits</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Trial NN1250-3561 – Type 1</th> <th>Screen</th> <th>Rand</th> <th colspan="14">0-26 weeks</th> <th>FU</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>FU</th> </tr> <tr> <th>Visit Number (V)</th> <th>V1</th> <th>V2</th> <th>V3</th> <th>V4</th> <th>V6</th> <th>V10</th> <th>V14</th> <th>V18</th> <th>V23</th> <th>V28</th> <th>V29</th> <th>V30</th> <th>V36</th> <th>V42</th> <th>V49</th> <th>V56</th> <th>V57<sup>14</sup></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>☎ Phone Contact number (P)<sup>1</sup><br/>(For details see separate flow chart)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>P7<br/>P5</td> <td>P11<br/>P8</td> <td>P15<br/>P12</td> <td>P19<br/>P16</td> <td>P24<br/>P21</td> <td>P20<br/>P22</td> <td>P25<br/>P27</td> <td></td> <td>P31<br/>P33</td> <td>P37<br/>P39</td> <td>P43<br/>P46</td> <td>P50<br/>P53</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Time of visit (week)<sup>2</sup></td> <td>-2<sup>3</sup></td> <td>0<sup>3</sup></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>8</td> <td>12</td> <td>16</td> <td>21</td> <td>26</td> <td>27<sup>4</sup></td> <td>26<sup>15</sup></td> <td>32</td> <td>38</td> <td>45</td> <td>52</td> <td>53</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Visit window (days)</td> <td></td> <td></td> <td>±3</td> <td>±3</td> <td>±3</td> <td>±3</td> <td>±3</td> <td>±3</td> <td>±3</td> <td>±3</td> <td>±3</td> <td>+5</td> <td>±3</td> <td>±3</td> <td>±3</td> <td>±3</td> <td>±3</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="28"><b>SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS</b></td> </tr> <tr> <td>Informed consent</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>In/Exclusion criteria</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Randomisation</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Withdrawal criteria<sup>11</sup></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Demography</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diagnosis of diabetes</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Concomitant ill/medical history</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Concomitant medication</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="28"><b>EFFICACY</b></td> </tr> <tr> <td>HbA<sub>1c</sub></td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fasting plasma glucose (home blood sample kit)<sup>5</sup></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4-point profile</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8-point profile<sup>6</sup></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Steady-state PK samples</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CGM profile at selected sites<sup>7</sup></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="28"><b>SAFETY</b></td> </tr> <tr> <td>Adverse events</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hypoglycaemic episodes</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hyperglycaemic episodes</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Antibodies<sup>8</sup></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Physical examination</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vital signs</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Haematology</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Biochemistry</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lipids</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Body weight</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Height</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="28"><b>OTHER ASSESSMENTS</b></td> </tr> <tr> <td>Pregnancy test<sup>9</sup></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="28"><b>TRIAL MATERIAL</b></td> </tr> <tr> <td>IV/WRS call</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dispensing visit</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X<sup>10</sup></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X<sup>11</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Drug accountability (IV/WRS)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X<sup>11</sup></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X<sup>11</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="28"><b>REMINDERS</b></td> </tr> <tr> <td>Hand-out Subject Participation Card</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dispense directions for use</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X<sup>10</sup></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X<sup>11</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Handling/training in product/device usage</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Instruction/handout of glucose meter</td> <td>X</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1. A phone contact may be converted to a site visit, if needed</p> | Trial NN1250-3561 – Type 1 | Screen | Rand | 0-26 weeks |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  | FU |  |  |    |  |  | FU | Visit Number (V) | V1 | V2 | V3 | V4 | V6 | V10 | V14 | V18 | V23 | V28 | V29 | V30 | V36 | V42 | V49 | V56 | V57 <sup>14</sup> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ☎ Phone Contact number (P) <sup>1</sup><br>(For details see separate flow chart) |  |  |  |  |  | P7<br>P5 | P11<br>P8 | P15<br>P12 | P19<br>P16 | P24<br>P21 | P20<br>P22 | P25<br>P27 |  | P31<br>P33 | P37<br>P39 | P43<br>P46 | P50<br>P53 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Time of visit (week) <sup>2</sup> | -2 <sup>3</sup> | 0 <sup>3</sup> | 1 | 2 | 4 | 8 | 12 | 16 | 21 | 26 | 27 <sup>4</sup> | 26 <sup>15</sup> | 32 | 38 | 45 | 52 | 53 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Visit window (days) |  |  | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | +5 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | <b>SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS</b> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Informed consent | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | In/Exclusion criteria | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Randomisation |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Withdrawal criteria <sup>11</sup> |  |  | X | X | X | X | X | X | X | X | X |  |  | X | X | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Demography | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Diagnosis of diabetes | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Concomitant ill/medical history | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Concomitant medication | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |  | X | X | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | <b>EFFICACY</b> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | HbA <sub>1c</sub> | X | X |  |  |  |  | X |  |  |  | X |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Fasting plasma glucose (home blood sample kit) <sup>5</sup> |  | X |  |  |  |  | X |  |  | X |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 4-point profile |  |  | X | X | X | X | X | X | X | X | X |  |  | X | X | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 8-point profile <sup>6</sup> |  | X |  |  |  |  | X |  |  | X |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Steady-state PK samples |  |  |  |  | X |  | X |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | CGM profile at selected sites <sup>7</sup> |  | X |  |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | <b>SAFETY</b> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Adverse events | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Hypoglycaemic episodes | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Hyperglycaemic episodes |  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Antibodies <sup>8</sup> |  | X |  |  |  |  | X |  |  | X |  |  | X | X | X | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Physical examination | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Vital signs | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Haematology | X |  |  |  |  |  | X |  |  | X |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Biochemistry | X |  |  |  |  |  | X |  |  | X |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Lipids |  | X |  |  |  |  | X |  |  | X |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Body weight | X | X |  |  |  |  | X |  |  | X |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Height | X |  |  |  |  |  | X |  |  | X |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | <b>OTHER ASSESSMENTS</b> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Pregnancy test <sup>9</sup> | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | <b>TRIAL MATERIAL</b> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | IV/WRS call | X | X |  |  |  | X | X | X | X | X | X |  |  | X | X | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Dispensing visit |  | X |  |  |  | X | X | X | X | X | X <sup>10</sup> |  |  | X | X | X | X <sup>11</sup> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Drug accountability (IV/WRS) |  |  |  |  |  | X | X | X | X | X | X | X <sup>11</sup> |  | X | X | X | X <sup>11</sup> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | <b>REMINDERS</b> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Hand-out Subject Participation Card | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Dispense directions for use |  | X |  |  |  | X | X | X | X | X | X <sup>10</sup> |  |  | X | X | X | X <sup>11</sup> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Handling/training in product/device usage |  | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Instruction/handout of glucose meter | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Trial NN1250-3561 – Type 1   | Screen           | Rand  | 0-26 weeks                 |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            | FU                |  |  |    |  |  | FU |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Visit Number (V)   | V1               | V2  | V3                         | V4     | V6   | V10        | V14       | V18        | V23        | V28        | V29             | V30              | V36 | V42        | V49        | V56        | V57 <sup>14</sup> |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ☎ Phone Contact number (P) <sup>1</sup><br>(For details see separate flow chart) |                  |   |                            |        |      | P7<br>P5   | P11<br>P8 | P15<br>P12 | P19<br>P16 | P24<br>P21 | P20<br>P22      | P25<br>P27       |     | P31<br>P33 | P37<br>P39 | P43<br>P46 | P50<br>P53        |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Time of visit (week) <sup>2</sup>  | -2 <sup>3</sup>  | 0 <sup>3</sup>  | 1                          | 2      | 4    | 8          | 12        | 16         | 21         | 26         | 27 <sup>4</sup> | 26 <sup>15</sup> | 32  | 38         | 45         | 52         | 53                |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Visit window (days)  |                  |   | ±3                         | ±3     | ±3   | ±3         | ±3        | ±3         | ±3         | ±3         | ±3              | +5               | ±3  | ±3         | ±3         | ±3         | ±3                |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS</b>  |                  |   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Informed consent   | X                |   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  | X   |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| In/Exclusion criteria  | X                | X   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Randomisation  |                  | X   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Withdrawal criteria <sup>11</sup>  |                  |   | X                          | X      | X    | X          | X         | X          | X          | X          | X               |                  |     | X          | X          | X          | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Demography   | X                |   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Diagnosis of diabetes  | X                |   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Concomitant ill/medical history  | X                |   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Concomitant medication   | X                | X   | X                          | X      | X    | X          | X         | X          | X          | X          | X               | X                |     | X          | X          | X          | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>EFFICACY</b>  |                  |   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| HbA <sub>1c</sub>  | X                | X   |                            |        |      |            | X         |            |            |            | X               |                  |     |            |            |            | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Fasting plasma glucose (home blood sample kit) <sup>5</sup>                      |                  | X   |                            |        |      |            | X         |            |            | X          |                 |                  |     |            |            |            | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4-point profile  |                  |   | X                          | X      | X    | X          | X         | X          | X          | X          | X               |                  |     | X          | X          | X          | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 8-point profile <sup>6</sup>   |                  | X   |                            |        |      |            | X         |            |            | X          |                 |                  |     |            |            |            | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Steady-state PK samples  |                  |   |                            |        | X    |            | X         |            |            | X          |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CGM profile at selected sites <sup>7</sup>                                       |                  | X   |                            |        |      |            |           |            |            | X          |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>SAFETY</b>  |                  |   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Adverse events   | X                | X   | X                          | X      | X    | X          | X         | X          | X          | X          | X               | X                | X   | X          | X          | X          | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hypoglycaemic episodes   | X                | X   | X                          | X      | X    | X          | X         | X          | X          | X          | X               | X                | X   | X          | X          | X          | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hyperglycaemic episodes  |                  | X   | X                          | X      | X    | X          | X         | X          | X          | X          | X               | X                | X   | X          | X          | X          | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Antibodies <sup>8</sup>  |                  | X   |                            |        |      |            | X         |            |            | X          |                 |                  | X   | X          | X          | X          | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Physical examination   | X                |   |                            |        |      |            |           |            |            |            | X               |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Vital signs  | X                |   |                            |        |      |            |           |            |            |            | X               |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Haematology  | X                |   |                            |        |      |            | X         |            |            | X          |                 |                  |     |            |            |            | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Biochemistry   | X                |   |                            |        |      |            | X         |            |            | X          |                 |                  |     |            |            |            | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Lipids   |                  | X   |                            |        |      |            | X         |            |            | X          |                 |                  |     |            |            |            | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Body weight  | X                | X   |                            |        |      |            | X         |            |            | X          |                 |                  |     |            |            |            | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Height   | X                |   |                            |        |      |            | X         |            |            | X          |                 |                  |     |            |            |            | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>OTHER ASSESSMENTS</b>   |                  |   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Pregnancy test <sup>9</sup>  | X                |   |                            |        |      |            |           |            |            |            | X               |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>TRIAL MATERIAL</b>  |                  |   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IV/WRS call  | X                | X   |                            |        |      | X          | X         | X          | X          | X          | X               |                  |     | X          | X          | X          | X                 |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Dispensing visit   |                  | X   |                            |        |      | X          | X         | X          | X          | X          | X <sup>10</sup> |                  |     | X          | X          | X          | X <sup>11</sup>   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Drug accountability (IV/WRS)   |                  |   |                            |        |      | X          | X         | X          | X          | X          | X               | X <sup>11</sup>  |     | X          | X          | X          | X <sup>11</sup>   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>REMINDERS</b>   |                  |   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hand-out Subject Participation Card  | X                |   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Dispense directions for use  |                  | X   |                            |        |      | X          | X         | X          | X          | X          | X <sup>10</sup> |                  |     | X          | X          | X          | X <sup>11</sup>   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Handling/training in product/device usage  |                  | X   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Instruction/handout of glucose meter   | X                |   |                            |        |      |            |           |            |            |            |                 |                  |     |            |            |            |                   |  |  |    |  |  |    |  |  |    |                  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |           |            |            |            |            |            |  |            |            |            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |                 |                |   |   |   |   |    |    |    |    |                 |                  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                     |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |   |   |  |  |  |  |   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |   |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |  |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |        |   |  |  |  |  |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |   |   |  |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |                 |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |   |  |  |  |   |   |   |   |   |                 |  |  |   |   |   |                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



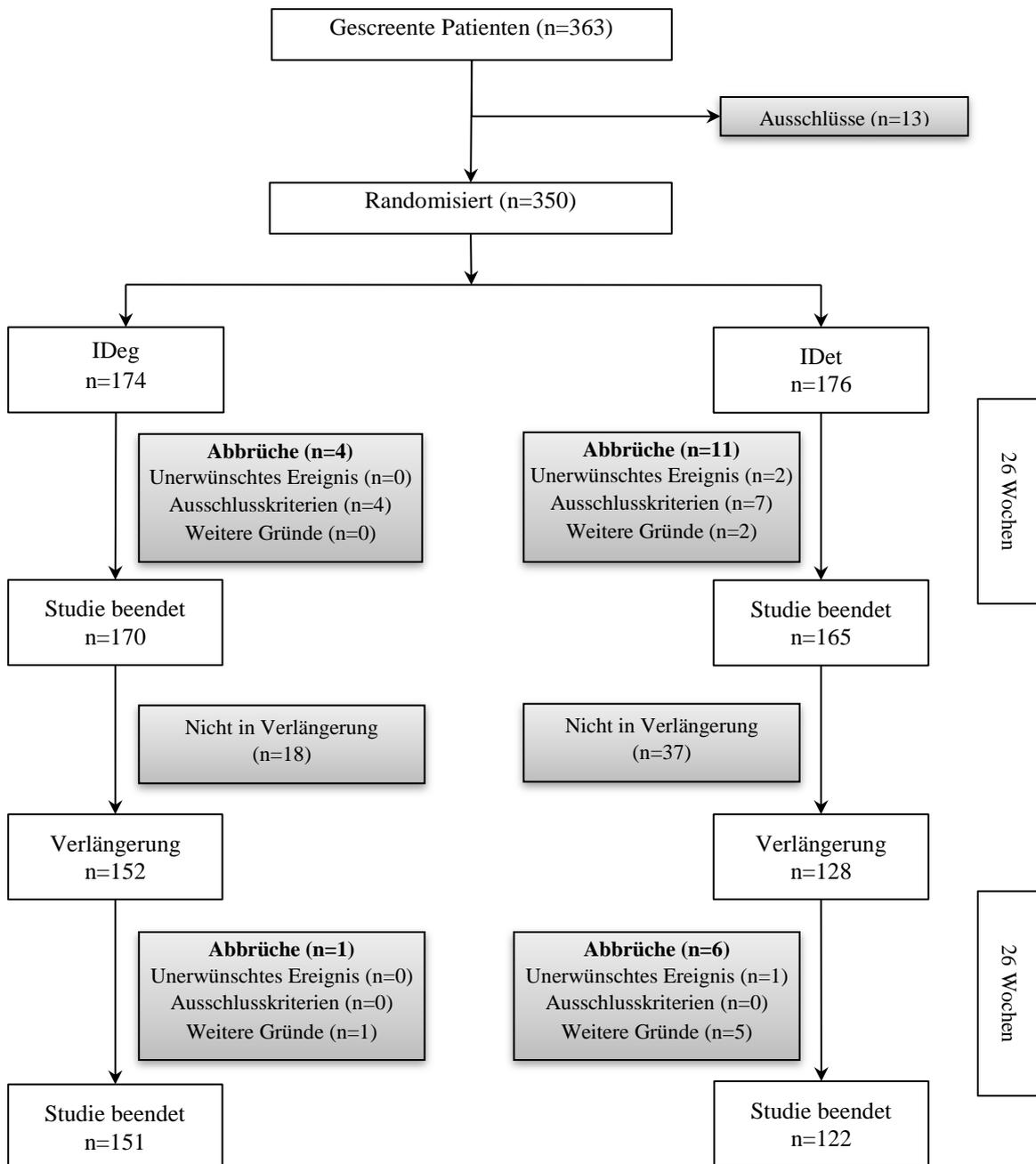
| Item<br>a        | Charakteristikum  | Studieninformation   |                  |                              |                        |                |                 |                      |                |                  |      |                 |      |     |     |     |
|------------------|---|--|------------------|------------------------------|------------------------|----------------|-----------------|----------------------|----------------|------------------|------|-----------------|------|-----|-----|-----|
|                  |   | <p><b>Table 9-7 Specifications assumed for sample size calculation</b></p> <table border="1" data-bbox="579 338 1366 432"> <thead> <tr> <th>Statistical test</th> <th>One sided Significance Level</th> <th>Non-inferiority Margin</th> <th>SD</th> <th>Mean Difference</th> <th>Randomisation Scheme</th> <th>Required Power</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>two-group t test</td> <td>2.5%</td> <td>0.4% (absolute)</td> <td>1.25</td> <td>0.0</td> <td>1:1</td> <td>80%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die minimale Fallzahl, die mit einer Power von mindestens 80 % und einer SD von 1,25 % berechnet wurde, wird mit 310 angegeben.</p>  | Statistical test | One sided Significance Level | Non-inferiority Margin | SD             | Mean Difference | Randomisation Scheme | Required Power | two-group t test | 2.5% | 0.4% (absolute) | 1.25 | 0.0 | 1:1 | 80% |
| Statistical test | One sided Significance Level  | Non-inferiority Margin   | SD               | Mean Difference              | Randomisation Scheme   | Required Power |                 |                      |                |                  |      |                 |      |     |     |     |
| two-group t test | 2.5%  | 0.4% (absolute)  | 1.25             | 0.0                          | 1:1                    | 80%            |                 |                      |                |                  |      |                 |      |     |     |     |
| 7b               | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient, die Eltern oder Vormund zieht die Einwilligungserklärung zurück</li> <li>• Der Behandler entscheidet, den Patient aus der Studie zu nehmen, weil Sicherheitsbedenken herrschen oder weil der Patient die Studienanweisungen nicht einhält</li> <li>• Fälschliche Randomisierung trotz Nicht-Erfüllung der Ein- und/oder Ausschlusskriterien</li> <li>• Schwangerschaft und Planung einer Schwangerschaft</li> <li>• Teilnahme an einer anderen Studie</li> <li>• Erkrankung an einer lebensbedrohlichen Krankheit (z.B. Krebs)</li> <li>• Einnahme von anderen antidiabetischen Medikamenten während der Behandlungsperiode, die nicht im Protokoll erlaubt sind</li> <li>• Beginn oder signifikante Änderung einer systemischen Behandlung, die nach Einschätzung des Behandlers den Glucosemetabolismus beeinflusst</li> <li>• Nicht tolerierbare Hyperglykämie: zu und nach Woche 12, der Patient muss die Studie abbrechen wenn: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine Reduktion im HbA<sub>1c</sub> UND</li> <li>○ Drei SMPG-Werte innerhalb von zwei Wochen vor dem Frühstück höher als 14 mmol/l (250 mg/dl) sind und die im zentralen Labor gemessene NPG über 14 mmol/l (250 mg/dl) ist UND</li> <li>○ Es keine behandelbare Ursache für eine Hyperglykämie gibt</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Zwischenanalysen:</b><br/>Es waren keine Zwischenanalysen geplant.</p> |                  |                              |                        |                |                 |                      |                |                  |      |                 |      |     |     |     |
| 8                | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |  |                  |                              |                        |                |                 |                      |                |                  |      |                 |      |     |     |     |
| 8a               | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Die Randomisierung wurde zur Visite 2 mit Hilfe von IV/WRS vorgenommen (1:1). Patienten wurden den Armen IDeg 100 E/ml oder IDet 100 E/ml, beide in Kombination mit IAsp, zugeteilt.   |                  |                              |                        |                |                 |                      |                |                  |      |                 |      |     |     |     |
| 8b               | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach drei Altersgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 bis unter 6 Jahre</li> <li>• 6 bis unter 12 Jahre</li> <li>• 12 bis unter 18 Jahre.</li> </ul> <p>Die Stratifizierung wurde durchgeführt um eine ungefähr gleiche Aufteilung der Patienten zwischen den Behandlungsarmen in jeder Altersgruppe zu gewährleisten.</p>   |                  |                              |                        |                |                 |                      |                |                  |      |                 |      |     |     |     |
| 9                | Randomisierung,   | Den Patienten wurde jeweils die niedrigste verfügbare Nummer im  |                  |                              |                        |                |                 |                      |                |                  |      |                 |      |     |     |     |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   | Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon),<br>Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war              | Studienzentrum zugeteilt. Die Patientennummer bestand aus einer sechsstelligen Ziffer, zusammengesetzt aus der Nummer des Studienzentrums und der Patientennummer.   |
| 10                | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | Das IV/WRS teilte dem Patienten die Studienmedikation bei Randomisierung und bei jeder Visite zu.  |
| 11                | Verblindung   |  |
| 11a               | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Die vorliegende Studie wurde im offenen Design durchgeführt. Weder die Behandler noch die Patienten waren verblindet.  |
| 11b               | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen   | Da die Studie im offenen Design durchgeführt wurde und eine Verblindung eine inakzeptabel hohe Anzahl an zusätzlichen Injektionen bedeuten würde, kam kein <i>double-dummy</i> Design zum Einsatz.   |
| 12                | Statistische Methoden   |  |
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien   | <p><b>Analysepopulationen</b></p> <p><i>Full analysis set (FAS):</i></p> <p>Das FAS enthielt alle randomisierten Patienten. In Ausnahmefällen konnten Patienten aus dem FAS ausgeschlossen werden. Der Ausschluss musste begründet und dokumentiert werden. Die statistische Auswertung erfolgte</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>nach dem ITT-Prinzip.</p> <p><i>Per protocol (PP):</i><br/>Das PP-Set enthielt alle Patienten ohne gravierende Protokollabweichungen, die das primäre Zielkriterium beeinflussen könnten. Die Patienten mussten mindestens zwölf Wochen behandelt worden sein, um eine valide Erhebung des primären Zielkriteriums zu gewährleisten.</p> <p><i>Safety analysis set (SAS):</i><br/>Das SAS enthielt alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Bewertung des primären Zielkriteriums:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes nach 26 Wochen Behandlung</li> </ul> <p>Die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes wurde nach 26 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert gemessen. Sie wurde mittels ANOVA analysiert. Behandlung, Geschlecht, Region (EU, USA, Japan und Südafrika) und Altersgruppen wurden als fixe Faktoren, und der HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert wurde als Kovariate mit einbezogen. Altersgruppen waren in drei Kategorien unterteilt: 1 bis unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre.</p> <p>Eine Nichtunterlegenheit wurde als bestätigt erachtet, wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls <math>\leq 0,4</math> % war oder wenn der p-Wert des einseitigen Tests (<math>H_0: D &gt; 0,4</math> %; <math>H_A: D \leq 0,4</math> %; D: mittlerer Unterschied zwischen IDeg und IDet) <math>\leq 2,5</math> % ausfiel.</p> <p>Wenn eine Nichtunterlegenheit bestätigt wurde, wurde die Überlegenheit von IDeg gegenüber IDet getestet. Eine Überlegenheit wurde als bestätigt erachtet, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (mit FAS berechnet) unter 0 % lag.</p> <p>Bewertung der sekundären Zielkriterien:</p> <p>Kontinuierliche sekundäre Zielkriterien wurden mittels ANOVA analysiert. Behandlung, Geschlecht, Region (EU, USA, Japan und Südafrika) und Altersgruppen wurden als fixe Faktoren, und der jeweilige Ausgangswert wurde als Kovariate mit einbezogen.</p> <p>Behandlungsbedingte Sicherheitsendpunkte wurden deskriptiv beschrieben nach den Kriterien Schweregrad, schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend, Bezug zur Insulinbehandlung, Bezug zum verwendeten Instrument, Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen und Folgen. Nicht-behandlungsbedingte Sicherheitsendpunkte wurden einzeln aufgelistet.</p> <p>Behandlungsbedingte Hypoglykämien wurden mit Hilfe eines negativ binomialen Regressionsmodells mit log-link Funktion ausgewertet. Dabei wurde auf die logarithmische Dauer der Hypoglykämie adjustiert. Behandlung, Geschlecht, Region und Altersgruppen wurden als fixe Faktoren mit einbezogen.</p> <p>Die weiteren sekundären Zielkriterien, wie Insulinantikörper, Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Laborparameter, Insulindosis,</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | Körpergewicht und BMI wurden deskriptiv beschrieben.   |
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen  | <p>Als Sensitivitätsanalysen wurden die Auswertungen des primären Zielkriteriums unter anderem mit dem PP-Analyseset und dem Analyseset aller Patienten, die die Studie nicht vorzeitig beendet haben wiederholt.</p> <p>Zusätzlich wurden alle beobachteten HbA<sub>1c</sub>-Werte nach Randomisierung mit Hilfe einer ungeordneten residualen Kovarianzmatrix (wenn möglich) in ein gemischtes lineares Modell eingegeben. Fehlende Daten wurden als <i>missing at random</i> (MAR) behandelt und die Ergebnisse mit der LOCF-Methode für fehlende Daten verglichen.</p> <p>Darüber hinaus wurde die Veränderung im HbA<sub>1c</sub> nach 26 Wochen Behandlung mit einem Modell analysiert, in dem Behandlung als einziger fixer Faktor und der HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert als Kovariate mit einbezogen wurde.</p> <p>Als Sensitivitätsanalysen für hypoglykämische Ereignisse wurde die Anzahl an Tagen ohne bestätigte oder schwere Hypoglykämien ermittelt und deskriptiv beschrieben. Darüber hinaus wurde die Anzahl an Tagen ohne hypoglykämische Ereignisse mit Hilfe eines negativ binomialen Regressionsmodells mit log-link Funktion ausgewertet. Dabei wurde auf die logarithmische Dauer der Hypoglykämie adjustiert. Behandlung, Geschlecht, Region und Altersgruppen wurden als fixe Faktoren mit einbezogen.</p> |
| <b>Resultate</b>  |  |  |
| 13                | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)  |  |
| 13a               | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>s. Flow-chart</p> <p>363 Patienten wurden gescreent</p> <p>350 Patienten wurden randomisiert</p> <p><b>IDeg:</b></p> <p><u>Hauptstudie:</u></p> <p>174 Patienten randomisiert</p> <p>174 Patienten wurden behandelt</p> <p>170 Patienten beendeten die Studie</p> <p>174 Patienten FAS</p> <p>171 Patienten PP</p> <p>174 Patienten SAS</p> <p><u>Verlängerungsphase:</u></p> <p>152 Patienten eingeschlossen</p> <p>151 Patienten beendeten die Verlängerungsphase</p> <p><b>IDet:</b></p> <p><u>Hauptstudie:</u></p> <p>176 Patienten randomisiert</p> <p>175 Patienten wurden behandelt</p> <p>165 Patienten beendeten die Studie</p> <p>176 Patienten FAS</p>   |

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|--|--|---|
|  |  | 167 Patienten PP<br>175 Patienten SAS<br><u>Verlängerungsphase:</u><br>128 Patienten eingeschlossen<br>122 Patienten beendeten die Verlängerungsphase   |
| <b>13b</b>   | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | s. Flow-chart<br>15 Patienten gesamt<br><u>Hauptstudie:</u><br>IDeg: 4 Abbrüche<br>Unerwünschtes Ereignis (n=0)<br>Ausschlusskriterien (n=4)<br>Weitere Gründe (n=0)<br>IDet: 11 Abbrüche<br>Unerwünschtes Ereignis (n=2)<br>Ausschlusskriterien (n=7)<br>Weitere Gründe (n=2)<br><br><u>Verlängerungsphase:</u><br>IDeg: 1 Abbruch<br>Unerwünschtes Ereignis (n=0)<br>Ausschlusskriterien (n=1)<br>Weitere Gründe (n=0)<br>IDet: 6 Abbrüche<br>Unerwünschtes Ereignis (n=1)<br>Ausschlusskriterien (n=5)<br>Weitere Gründe (n=0) |
| <b>14</b>  | Aufnahme / Rekrutierung  |   |
| <b>14a</b>   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                 | Die Studie wurde vom 16. Januar 2012 bis zum 08. Februar 2013 durchgeführt.   |
| <b>14b</b>   | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Die Studie endete regulär.  |
| <p><b>a: nach CONSORT 2010.</b><br/>           ANOVA: Varianzanalyse; BID: Zweimal täglich; BMI: Body Mass Index; CONSORT: <i>Consolidated standards of reporting trials</i>; D: Differenz; E Einheiten; EU: Europäische Union; HbA<sub>1c</sub>: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; IDeg: Insulin Degludec; IDet: Insulin detemir; FAS: <i>Full analysis set</i>; IG: Interstitielle Glucosemessung; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; IV/WRS: <i>Interactive Voice/Web Response Service</i>; LOCF: <i>Last observation carried forward</i>; MAR: <i>Missing at random</i>; NPG: Nüchternplasmaglucose; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; OAD: Orale Antidiabetika; OD: Einmal täglich; PG: Plasmaglucose; PP: <i>Per protocol</i>; SAS: <i>Safety analysis set</i>; SD: Standardabweichung; SMPG: Selbstmessung der Plasmaglucose; UK: Vereinigtes Königreich</p> |  |   |



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

Abbildung 4-5: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie NN1250-3561

**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 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN1250-3561

**Studie:** NN1250-3561

**Tabelle:** Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle  | Kürzel |
|--|--------|
| <b>Studienbericht der Studie</b><br>A 26-week, Multinational, Multi-centre, Open-Labelled, Randomised, Parallel, Efficacy and Safety Comparison of Insulin Degludec and Insulin Detemir in children and adolescents 1 to less than 18 years with type 1 Diabetes Mellitus on a basal-bolus regimen with insulin aspart as bolus insulin, followed by a 26-week extension investigating long term safety.<br>Studienbericht Hauptstudie 2013 [6]<br>Studienbericht Verlängerungsphase 2014[7]<br><b>Publikation der Studie [95]</b> | A      |

#### A1: Verzerrungsaspekte auf Studienebene (Hauptstudie):

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine randomisierte Studie, im Verhältnis 1:1 (Insulin degludec:Insulin detemir).

---

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

Mit dem IV/WRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. Eine Stratifizierung erfolgte nach drei Altersgruppen: 1 bis unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre.

---

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

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

2.

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

---

Das IV/WRS teilte dem Patienten die Studienmedikation bei Randomisierung und bei jeder Visite zu. Die Studie wurde im *open label* Design durchgeführt. Das Design der Studie wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA/FDA zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Typ 1 Diabetes festgelegt [4,5].

---

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

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde im *open label* Design durchgeführt. Das Design der Studie wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA/FDA zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Typ 1 Diabetes festgelegt [4,5]. Für die Studie war eine offene Behandlung vorgesehen, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterscheidbar waren. Ein verblindetes Design wäre nur durch die folgenden beiden Ansätze anwendbar gewesen: ein double-dummy-Prinzip oder der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens). Beide Möglichkeiten hätten zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

---

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

---

Die Studie wurde im *open label* Design durchgeführt. Das Design der Studie wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA/FDA zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Typ 1 Diabetes festgelegt [4,5]. Für die Studie war eine offene Behandlung vorgesehen, da die Pens der Interventions- und Kontrollmedikation optisch unterscheidbar waren. Ein verblindetes Design wäre nur durch die folgenden beiden Ansätze anwendbar gewesen: ein double-dummy-Prinzip oder der Verzicht auf moderne Injektionshilfen (Pens). Beide Möglichkeiten hätten zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

---

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

---

Das *open label* Design kann bei neuen Produkten dazu führen, dass diese kritischer beurteilt werden als bereits etablierte Produkte und somit besonders subjektive Endpunkte verzerrt werden können. Es finden sich auf Studienebene keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet.

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**A2: Verzerrungsaspekte auf Studienebene (Verlängerungsphase):****Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine Verlängerung der randomisierten Hauptstudie. Die Teilnahme an der Verlängerungsphase erfolgte auf freiwilliger Basis. Im Insulin degludec Arm nahmen 152/174 Patienten an der Verlängerung teil; im Insulin detemir Arm waren es 128/176. Patienten, die an der freiwilligen Verlängerungsphase teilnahmen, unterschieden sich von allen randomisierten Patienten nur marginal in sozio-demographischen und klinischen Charakteristika. Die Verlängerungsphase wurde dementsprechend als randomisiert eingestuft.

---

1.

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

---

Für die Hauptstudie wurde mit dem IV/WRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. Die Teilnahme an der Verlängerungsphase erfolgte auf freiwilliger Basis. Im Insulin degludec Arm nahmen 152/174 Patienten an der Verlängerung teil; im Insulin detemir Arm waren es 128/176. Die Gründe für die Nicht-Teilnahme wurden in der Studie nicht erfasst. Patienten, die an der freiwilligen Verlängerungsphase teilnahmen, unterschieden sich von allen randomisierten Patienten nur marginal in sozio-demographischen und klinischen Charakteristika. Die Verlängerungsphase wurde dementsprechend als randomisiert eingestuft.

---

**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:

---

Das IV/WRS teilte dem Patienten die Studienmedikation bei Randomisierung und bei jeder Visite zu. Die Studie wurde im *open label* Design durchgeführt. Das Design der Studie wurde unter Berücksichtigung der Vorgaben der EMA/FDA zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet Typ 1 Diabetes festgelegt [4,5].

---

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

ja       unklar       nein

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

---



---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

*Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.*

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

*Open-label-Studie: Patient und Behandler waren nicht verblindet.*

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

Das *open label* Design kann bei neuen Produkten dazu führen, dass diese kritischer beurteilt werden als bereits etablierte Produkte und somit besonders subjektive Endpunkte verzerrt werden können. Es finden sich auf Studienebene keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet.

---

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

ja       nein

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

---

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

---

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

niedrig       hoch

## Begründung für die Einstufung:

---

In der 26-wöchigen Verlängerungsphase zur Beurteilung der Langzeitsicherheit war die Teilnahme freiwillig. Die Verlängerungsphase diente der Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten. Es war den Patienten nach der randomisierten Phase freigestellt, die zugeteilte Behandlung weiterzuführen oder die Studie und die Behandlung zu beenden. Die Patienten wurden nicht neu randomisiert und somit war eine adäquate Randomisierung nicht mehr gewährleistet. Die IQWiG/G-BA Kriterien für ein hohes Verzerrungspotential anwendend, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase formal ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dennoch sind die Daten der Verlängerungsphase aus medizinischer/klinischer Sicht als hoch-valide in der Erhebung der Langzeit-Sicherheits und Effektivitätsdaten anzusehen und werden im Dossier dargestellt.

---

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

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Die Auswertung erfolgte standardmäßig auf Basis des *safety analysis sets*. Dies umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Medikation erhalten haben.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

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

---

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

ja     nein

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

---

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

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

**Endpunkt: Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *full analysis sets*. Die Analyse des *full analysis sets* erfolgte im ITT-Prinzip und die Studienteilnehmer gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Auswertung ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

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

---

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

ja       nein

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

---

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

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Hyperglykämien mit Ketose****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *safety analysis sets*. Dies umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Medikation erhalten haben.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

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

---

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

ja     nein

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

---

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

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *full analysis set*. Die Analyse des *full analysis sets* erfolgte im ITT-Prinzip und die Studienteilnehmer gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Auswertung ein.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

---

Nach Definition der ISPAD/ADA sind schwere Hypoglykämien Ereignisse bei denen das Kind einen veränderten Geisteszustand und Fremdhilfe benötigt, halb bei Bewusstsein oder bewusstlos ist, im Koma mit oder ohne Krämpfe ist und unter Umständen parenterale Therapie benötigt. Das Kriterium „veränderter Geisteszustand“ ist dabei der subjektiven Einschätzung der Eltern oder Betreuer unterlegen. Aufgrund des *open label* Designs und der Vorsicht, die neuen Produkten entgegengebracht wird, kann es dadurch zu einer Verzerrung zu Ungunsten des neuen Produktes kommen.

---

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

ja       nein

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

---

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

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Definition der schweren Hypoglykämien enthält zwar ein subjektives Kriterium, es handelt sich jedoch um eine offizielle und validierte Definition. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte nicht relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: Nicht-schwere Hypoglykämien (Novo Nordisk Definition)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

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

---

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *safety analysis sets*. Dies umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Medikation erhalten haben.

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *full analysis sets*. Die Analyse des *full analysis sets* erfolgte im ITT-Prinzip und die Studienteilnehmer gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Auswertung ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

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

---

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

ja       nein

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

---

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

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *full analysis sets*. Die Analyse des *full analysis sets* erfolgte im ITT-Prinzip und die Studienteilnehmer gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Auswertung ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

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

---

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

ja     nein

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

---

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

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Die Auswertung erfolgte auf Basis des *full analysis sets*. Die Analyse des *full analysis sets* erfolgte im ITT-Prinzip und die Studienteilnehmer gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Auswertung ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

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

---

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

ja     nein

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

---

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

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---



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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### **Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

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

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

---



---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### **Zeitliche Parallelität der Gruppen**

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

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

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

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

---



---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine*

*von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

---



---

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

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

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:

---

