

Dokumentvorlage, Version vom 26. Mai 2014

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Insulin degludec (Tresiba[®])
– neues Anwendungsgebiet*

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4E

Zusatzdokument zur Nachforderung
fehlender Unterlagen/Angaben (gemäß
5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO)

Stand: 25.3.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	2
Allgemeine Informationen zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben (gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO)	3
Nachreichung fehlender Unterlagen zu Modul 4E	4
Abschnitt 4.3.1.3.1.5 Hypoglykämien - RCT.....	4
Abschnitt 4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	10
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zum Verzerrungspotenzial.....	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561	4
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	<i>American diabetes association</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA _{1c}	Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPAD	<i>International society for paediatric and adolescent diabetes</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
VerfO	Verfahrensordnung

Allgemeine Informationen zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben (gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO)

Bei der Überprüfung der formalen Vollständigkeit der am 27. Februar 2015 eingereichten Dossierunterlagen für den Wirkstoff Insulin degludec wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgestellt, dass nicht alle nach 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorzulegenden Unterlagen eingereicht wurden.

Die fehlenden Angaben in Modul 4 müssen separat in Form entsprechender Texte, Abbildungen oder Tabellen, bei mehreren Angaben zusammengefasst in einem Dokument, nachgereicht werden. Dieses Dokument wird als Ergänzung zu den eingereichten Dossierunterlagen in das Verfahren einbezogen. Für eine eindeutige Zuordnung soll für jede Angabe das betroffene Modul benannt, sowie die Benennung der jeweiligen Abschnitte, Abbildungen oder Tabellen aus der Dossiervorlage verwendet werden.

Nachreichung fehlender Unterlagen zu Modul 4E**Abschnitt 4.3.1.3.1.5 Hypoglykämien - RCT**

Prüfvermerk G-BA: Die Angaben zum Verzerrungspotenzial sind unklar, bitte fügen Sie die Angaben entsprechend der Vorgaben/Vorlage ein.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561

Endpunkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN1250-3561 (Hauptstudie)						
Bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere Hypoglykämien	niedrig	nein	ja	unklar	ja	niedrig
Nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Sensitivitätsanalysen(Hauptstudie)						
Nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Endpunkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Schwere nächtliche Hypoglykämien	niedrig	nein	ja	unklar	ja	niedrig
Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere Hypoglykämien nach Woche 16	niedrig	nein	ja	unklar	ja	niedrig
Nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition nach Woche 16	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Bestätigte Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition	niedrig	nein	ja	unklar	ja	hoch
Nicht-schwere Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition	niedrig	nein	ja	unklar	ja	hoch
Bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition a	niedrig	nein	ja	unklar	ja	hoch
Bestätigte Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition nach Woche 16	niedrig	nein	ja	unklar	ja	hoch
NN1250-3561 (Verlängerungsphase)						
Bestätigte Hypoglykämien	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Endpunkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
nach Novo Nordisk Definition						
Schwere Hypoglykämien	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
Nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Sensitivitätsanalysen(Verlängerungsphase)						
Nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere nächtliche Hypoglykämien	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere Hypoglykämien nach Woche 16	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
Nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Endpunkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Definition nach Woche 16						
Bestätigte Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
Nicht-schwere Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
Bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition a	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
Bestätigte Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition nach Woche 16	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch

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 nicht-schwere Hypoglykämien wird als niedrig eingestuft, da der Endpunkt durch die Messung der Plasmaglukose bestätigt wird und somit keiner subjektiven Einschätzung unterliegt. 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 Ereignisse bei Kindern handelt, werden die Ergebnisse des Endpunktes als valide eingestuft. Dementsprechend wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition, bestätigte nächtliche

Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition, bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16, nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition, schwere nächtliche Hypoglykämien, nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition und schwere Hypoglykämien nach Woche 16 in der Hauptstudie als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für bestätigte und nicht-schwere Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition wurde als hoch bewertet, da diese Endpunkte zum Teil durch subjektive Kriterien beurteilt werden.

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.

Die Verzerrungspotenzial für bestätigte, nicht-schwere und schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk und IQWiG Definition werden 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 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. Hypoglykämische Ereignisse wurden nur als solche festgehalten, wenn sie entweder durch den Plasmaglukosewert bestätigt wurden oder der Patient Fremdhilfe benötigte. In beiden Fällen kann deshalb eine subjektive Verzerrung durch Kenntnis der Behandlung ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, ferner sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Da zusätzlich auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Hauptstudie

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.

Abschnitt 4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Prüfvermerk G-BA: Die Angaben zum Verzerrungspotenzial sind unklar, bitte fügen Sie die Angaben entsprechend der Vorgaben/Vorlage ein.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561

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

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 Verzerrungspotenzial 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.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zum Verzerrungspotenzial

Endpunkte: Bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition, Nicht-schwere Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition, Bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition, Bestätigte Hypoglykämien nach Novo Nordisk Definition nach Woche 16, Nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition, Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien nach IQWiG Definition, Nicht-schwere Hypoglykämien nach IQWiG Definition nach Woche 16

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. (A)

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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

Endpunkte: Schwere Hypoglykämien, schwere nächtliche Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien nach Woche 16**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.

Endpunkte: Bestätigte Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition, nicht-schwere Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition, : Bestätigte nächtliche Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition; : Bestätigte Hypoglykämien nach ISPAD/ADA Definition nach Woche 16

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 bestätigte Hypoglykämien zusammengesetzt aus den Kategorien „schwere Hypoglykämie“, „dokumentierte symptomatische Hypoglykämie (PG <70 mg/dl)“, „asymptomatische Hypoglykämie (PG <70 mg/dl)“, „relative symptomatische Hypoglykämie (PG >70 mg/dl)“ und „wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämie (kein PG gemessen)“. Die Kategorien schwere Hypoglykämie, relative symptomatische

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Hypoglykämie und wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämie sind dabei der subjektiven Einschätzung der Patienten, 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 Hypoglykämie, relativen symptomatischen Hypoglykämie und wahrscheinlichen symptomatischen Hypoglykämie sind subjektive Kriterien. Es ist daher nicht auszuschließen, dass durch das *open label* Design ein *Recall bias* vorliegt. Das Verzerrungspotenzial wird entsprechend als hoch bewertet.
