

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 A

*Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombi-
nation mit oralen Antidiabetika*

Medizinischer Nutzen und medizini-
scher Zusatznutzen, Patientengruppen
mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen

Stand: 24.04.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik	45
4.2.1 Fragestellung	45
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	45
4.2.3 Informationsbeschaffung	50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	52
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	56
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	75
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	80
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	81
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	84
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	85
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	88
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	111
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	112
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	114
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	114
4.3.1.3.1.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“) – RCT.....	121
4.3.1.3.1.3 Störungen der Nierenfunktion – RCT	130
4.3.1.3.1.4 Änderung des HbA _{1c} -Wertes – RCT	135

4.3.1.3.1.5	Lebensqualität mittels SF-36 – RCT	144
4.3.1.3.1.6	Lebensqualität mittels TRIM-D – RCT	148
4.3.1.3.1.7	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt – RCT	152
4.3.1.3.1.8	Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT.....	162
4.3.1.3.1.9	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich – RCT	163
4.3.1.3.1.10	Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT.....	174
4.3.1.3.1.11	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber – RCT	175
4.3.1.3.1.12	Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT.....	186
4.3.1.3.1.13	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt – RCT.....	187
4.3.1.3.1.14	Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT	197
4.3.1.3.1.15	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich – RCT	198
4.3.1.3.1.16	Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – nächtlich“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT.....	208
4.3.1.3.1.17	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber – RCT	209
4.3.1.3.1.18	Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – tagsüber“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT	219
4.3.1.3.1.19	Schwere Hypoglykämien - gesamt – RCT	220
4.3.1.3.1.20	Gemeinsame Betrachtung von „Schwere Hypoglykämien – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT.....	227
4.3.1.3.1.21	Änderung des Körpergewichts – RCT.....	229
4.3.1.3.1.22	HbA _{1c} -Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme – RCT	233
4.3.1.3.1.23	Unerwünschte Ereignisse (gesamt) – RCT.....	238
4.3.1.3.1.24	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt) – RCT	244
4.3.1.3.1.25	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT.....	250
4.3.1.3.1.26	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis) – RCT	255
4.3.1.3.1.27	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse: Neoplasien (adjudiziert), Thyroidektomie (adjudiziert), Struma (nicht adjudiziert)) – RCT	262
4.3.1.3.1.28	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Dehydrierung) – RCT.....	269
4.3.1.3.1.29	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie) – RCT.....	274
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	278

4.3.1.3.2.1	Detaillierte Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die Studie NN9068-3697 (DUAL I).....	287
4.3.1.3.2.2	Detaillierte Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	316
4.3.1.3.2.3	Detaillierte Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die Studie NN9068-3912 (DUAL II).....	351
4.3.1.3.2.4	Detaillierte Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die Studie NN9068-3952 (DUAL V)	367
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	412
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	423
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	423
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	423
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	423
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	424
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	424
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	427
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	427
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	427
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	428
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	428
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	428
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	430
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	430
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	430
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	430
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	431
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	431
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	431
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	432
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	432
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	432
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	437
4.4.2.1	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	439
4.4.2.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß im Teilanwendungsgebiet A1.....	443
4.4.2.3	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß im Teilanwendungsgebiet A2.....	454
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	468
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	469
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	469

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	469
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	469
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	470
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	471
4.7	Referenzliste.....	472
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		484
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		490
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		496
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		497
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		503
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		560

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-10: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“	115
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-12: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-13: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)"	121
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-15: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Störungen der Nierenfunktion“	130
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen der Nierenfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Störungen der Nierenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“	135
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „HbA _{1c} -Responder“ (HbA _{1c} -Wert < 7 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Lebensqualität mittels SF-36“	144
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität mittels SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels SF-36 (Domäne psychisches Wohlbefinden)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels SF-36 (Domäne körperliches Wohlbefinden)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Lebensqualität mittels TRIM-D“	148
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität mittels TRIM-D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels TRIM-D“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt“	152
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“	163
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber“	175
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt“	187
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich“	198
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – nächtlich“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber“	209
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – tagsüber“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien - gesamt“	220
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere Hypoglykämien - gesamt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien - gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Schwere Hypoglykämien – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Änderung des Körpergewichts“	229
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des Körpergewichts“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-61: Operationalisierung von „HbA _{1c} -Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme“	233
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „HbA _{1c} -Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	233
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „HbA _{1c} -Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“	238
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)“	244
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“	250
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis)“	255
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse: Neoplasien (adjudiziert), Thyroidektomie (adjudiziert), Struma (nicht adjudiziert))“	262
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse: Neoplasien (adjudiziert), Thyroidektomie (adjudiziert), Struma (nicht adjudiziert))“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse: Neoplasien (adjudiziert), Thyroidektomie (adjudiziert), Struma (nicht adjudiziert))“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	265

Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Dehydrierung)“	269
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Dehydrierung)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Dehydrierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)“	274
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-85: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie (NN9068-3697 (DUAL I))	281
Tabelle 4-86: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie (NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)).....	282
Tabelle 4-87: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie (NN9068-3912 (DUAL II)).....	283
Tabelle 4-88: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie (NN9068-3952 (DUAL V), Teil I).....	284
Tabelle 4-89: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie (NN9068-3952 (DUAL V), Teil 2)	285
Tabelle 4-90: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie (NN9068-3952 (DUAL V), Teil 3)	286
Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	287
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	289
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	292
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	295
Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für „Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	296
Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)	297
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	299

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für „Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	301
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	302
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	303
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)	306
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für „Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)	309
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	310
Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	311
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	312
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	313
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	314
Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I).....	315
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen für „Änderungen des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	316
Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für „Änderungen des HbA _{1c} -Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	317
Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	319
Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	322
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	325
Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen für „Änderungen des HbA _{1c} -Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	328

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	329
Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	330
Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	331
Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen für „Änderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	332
Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	333
Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studiendefinition – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	335
Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	338
Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	341
Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	344
Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämie nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	345
Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	347
Tabelle 4-126: Subgruppenanalysen für „Änderung des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension).....	349
Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	350
Tabelle 4-128: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)	351
Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II).....	352
Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)	353

Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)	355
Tabelle 4-132: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)	356
Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II).....	357
Tabelle 4-134: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II).....	358
Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)	359
Tabelle 4-136: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II).....	360
Tabelle 4-137: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)	362
Tabelle 4-138: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)	364
Tabelle 4-139: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)	365
Tabelle 4-140: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)	366
Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	367
Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore Vitalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	368
Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore soziale Funktionsfähigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	369
Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Summenscore körperliches Wohlbefinden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V).....	370
Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore körperliche Funktionsfähigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	371
Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore körperliche Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	372
Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore körperliche Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	373
Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore allgemeine Gesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	374

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	375
Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen für „Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	377
Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	378
Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	379
Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	380
Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	381
Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	382
Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämie – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	383
Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	384
Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	386
Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämie – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	388
Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämie nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	390
Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämie nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	392
Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	394
Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore Vitalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	395
Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore soziale Funktionsfähigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	396
Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Summenscore körperliches Wohlbefinden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	397

Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore körperliche Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	398
Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Summenscore psychisches Wohlbefinden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V).....	399
Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore emotionale Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	400
Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore psychische Gesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	401
Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Belastung durch die Therapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	402
Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Diabetes Management“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	403
Tabelle 4-172: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Tägliches Leben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	404
Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Compliance“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	406
Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Tägliches Leben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	408
Tabelle 4-175: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore körperliche Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	409
Tabelle 4-176: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Psychologische Gesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	410
Tabelle 4-177: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Tägliches Leben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)	411
Tabelle 4-178: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	424
Tabelle 4-179: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	425
Tabelle 4-180: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	425
Tabelle 4-181: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	426
Tabelle 4-182: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	426
Tabelle 4-183: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	428
Tabelle 4-184: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	429
Tabelle 4-185: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	429
Tabelle 4-186: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	431
Tabelle 4-187: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	469

Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN9068-3697 (DUAL I)	504
Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	518
Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN9068-3912 (DUAL II)	534
Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN9068-3952 (DUAL V)	547
Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN9068-3697 (DUAL I)	561
Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	585
Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN9068-3912 (DUAL II)	609
Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN9068-3952 (DUAL V)	633

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 4-A: Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A1	26
Tabelle 4-B: Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A2	32
Tabelle 4-C: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Teilanwendungsgebiet A1	38
Tabelle 4-D: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Teilanwendungsgebiet A2.....	41
Tabelle 4-E: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	50
Tabelle 4-F: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit ..	55
Tabelle 4-G: MESI im DUAL-Studienprogramm	58
Tabelle 4-H: Hypoglykämien gemäß Definition im DUAL-Studienprogramm	65
Tabelle 4-I: Vorgegangene OAD-Therapie der DUAL-Studien im Teilanwendungsgebiet A1 im Vergleich.....	74
Tabelle 4-J: Ausgewählte Patientencharakteristika der DUAL-Studien im Teilanwendungsgebiet A2 im Vergleich (Insulin degludec/Liraglutid-Studienarm).....	74
Tabelle 4-K: Vorgegangene Therapie der DUAL-Studien im Teilanwendungsgebiet A2 im Vergleich	75
Tabelle 4-L: Titrationsplan für Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec in der Studie N9068-3697 (DUAL I)	98
Tabelle 4-M: Verteilung der Patientenzahlen auf Haupt- und Extensionphase in der DUAL I-Studie	102
Tabelle 4-N: Titrationsplan für Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec in der Studie NN9068-3912 (DUAL II)	104
Tabelle 4-O: Titrationsplan für Insulin degludec/Liraglutid und Insulin glargin in der Studie NN9068-3952 (DUAL V)	109
Tabelle 4-P: Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A1	413
Tabelle 4-Q: Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A2	418
Tabelle 4-R: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	437
Tabelle 4-S: Vergleich der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien (FAS) und des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK.....	441
Tabelle 4-T: Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A1.....	444
Tabelle 4-U: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Teilanwendungsgebiet A1.....	452
Tabelle 4-V: Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A2	456
Tabelle 4-W: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Teilanwendungsgebiet A2.....	466

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Selektion und Adjudizierung von MESI im DUAL-Studienprogramm	60
Abbildung 2: Hypoglykämien gemäß Definition im DUAL-Studienprogramm	65
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Abbildung 4: Nüchterplasmaglucosewerte in der Studie N9068-3697 (DUAL I).....	100
Abbildung 5: Nüchterplasmaglucosewerte in der Studie NN9068-3912 (DUAL II)	106
Abbildung 6: Nüchterplasmaglucosewerte in der Studie NN9068-3952 (DUAL V)	110
Abbildung 7: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT; Insulin degludec/Liraglutid versus <Vergleichstherapie>	121
Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf des HbA _{1c} -Wertes in der Studie NN9068-3697 (DUAL I)	138
Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf des HbA _{1c} -Wertes in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	139
Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf des HbA _{1c} -Wertes in der Studie NN9068-3912 (DUAL II).....	140
Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf des HbA _{1c} -Wertes in der Studie NN9068-3952 (DUAL V).....	141
Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien- Definition – gesamt in der Studie NN9068-3697 (DUAL I); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413.....	158
Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien- Definition – gesamt in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413	159
Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien- Definition – gesamt in der Studie NN9068-3912 (DUAL II); n (IDegLira) = 199; n (IDeg) = 199	160
Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien- Definition – gesamt in der Studie NN9068-3952 (DUAL V); n (IDegLira) = 278; n (IGlar) = 279.....	161
Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien- Definition – nächtlich in der Studie NN9068-3697 (DUAL I) ; n (IDegLira) = 833; n (IDeg)=413	169
Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien- Definition – nächtlich in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413	170
Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien- Definition – nächtlich in der Studie NN9068-3912 (DUAL II); n (IDegLira) = 199; n (IDeg) = 199	171

Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich in der Studie NN9068-3952 (DUAL V); n (IDegLira) = 278; n (IGlar) = 279.....	173
Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber in der Studie NN9068-3697 (DUAL I); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413	182
Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413	183
Abbildung 22: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber in der Studie NN9068-3912 (DUAL II); n (IDegLira) = 199; n (IDeg) = 199	184
Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber in der Studie NN9068-3952 (DUAL V); n (IDegLira) = 278; n (IGlar) = 279.....	185
Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt in der Studie NN9068-3697 (DUAL I); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413	193
Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413	194
Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt in der Studie NN9068-3912 (DUAL II); n (IDegLira) = 199; n (IDeg) = 199	195
Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt in der Studie NN9068-3952 (DUAL V); n (IDegLira) = 278; n (IGlar) = 279.....	196
Abbildung 28: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich in der Studie NN9068-3697 (DUAL I); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413	204
Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413	205
Abbildung 30: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich in der Studie NN9068-3912 (DUAL II); n (IDegLira) = 199; n (IDeg) = 199.....	206
Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich in der Studie NN9068-3952 (DUAL V); n (IDegLira) = 278; n (IGlar) = 279	207
Abbildung 32: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber in der Studie NN9068-3697 (DUAL I); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413	215
Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413	216
Abbildung 34: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber in der Studie NN9068-3912 (DUAL II); n (IDegLira) = 199; n (IDeg) = 199.....	217
Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber in der Studie NN9068-3952 (DUAL V); n (IDegLira) = 278; n (IGlar) = 279	218

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BMI	Body Mass Index
CGMS	Continuous Glucose Monitoring System
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
DUAL	DUAL Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes
EAC	Endpunkt-Bewertungskomitee
EMA	European Medicines Agency
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAAF	Hypoglycemia-associated Autonomic Failure
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
IDeg	Insulin degludec
IDegLira	Insulin degludec/Liraglutid
IGlar	Insulin glargin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MESI	Medical Event of Special Interest
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.a.	Nicht anwendbar
n.b.	Nicht berechenbar
NN-EAG	Novo Nordisk Event Adjudication Group
n.r.	Nicht relevant

Abkürzung	Bedeutung
NPG	Nüchternplasmaglucoese
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orale Antidiabetika
OG	Obere Grenze
OR	Odds Ratio
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SU	Sulfonylharnstoff
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
UG	Untere Grenze
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens für die Intervention Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Studientypen*) im Vergleich zu Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin (*zweckmäßige Vergleichstherapie*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) zu bewerten?

Datenquellen

Die Nutzenbewertung wurde anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) durchgeführt, die bei einer systematischen Informationsbeschaffung identifiziert wurden und den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Die Selektion der für diese Nutzenbewertung relevanten Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

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

Die systematische Literaturrecherche wurde in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library mittels vorab definierter Schlagwörter, Suchstrategien und Selektionskriterien durchgeführt. Zusätzlich wurden die relevanten Studienregister clinicaltrials.gov, ICTRP WHO, EU Clinical Trials Register und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung wurden RCT zu Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) an erwachsenen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin festgelegt.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid wurden für den Nutznachweis Insulinanaloga anstatt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Eine ausführliche Begründung der Übertragbarkeit der Ergebnisse für Insulinanaloga auf Humaninsulin bei einer kurzfristigen Betrachtung ist dem hierfür relevanten Abschnitt 3.1.2 von Modul 3 zu entnehmen. Für die Kostenbetrachtung wurde Humaninsulin herangezogen (siehe Modul 3).

Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein:

- Mortalität (Reduktion der Gesamtmortalität, kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Mortalität)
- Morbidität (Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität)
- Folgeschäden und Symptome der Erkrankung (wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen (schwerwiegende (als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (UE) berichtete Hypoglykämie), schwere und nicht schwere (bestätigt, symptomatisch) Hypoglykämien).

Es wurden keine Sprachrestriktionen vorgenommen.

Studien, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, wurden ausgeschlossen: Tierexperimentelle Studien; Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen; weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o.ä.; narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials; gepoolte Analysen.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der in der Dossievorlage vorgegebenen Methodik beschrieben.

Im Anschluss an die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Klassifizierung der Nutzenbewertung für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder keine dieser drei Situationen (= kein Zusatznutzen nachweisbar).

Im Rahmen der Informationssynthese erfolgte zunächst eine Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14). Zusätzlich wurden für jede Studie die Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn (Geschlecht, Alter in Jahren, Ethnie, Gewicht in kg, Body Mass Index (BMI) in kg/m², Diabetesdauer in Jahren, vorangegangene antidiabetische Therapie, HbA_{1c}-Wert in Prozent) beschrieben.

Für diese Nutzenbewertung wurden post-hoc zum einen weitere Effektmaße und zum anderen Subgruppenanalysen zu den in das Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkten

durchgeführt. Die in den Subgruppenanalysen untersuchten Merkmale umfassten Geschlecht, Alter, Rasse, Ethnie, BMI, Diabetesdauer, vorangegangene antidiabetische Medikation, Insulindosierung zu Studienbeginn.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Teilanwendungsgebiet A1

Für das Teilanwendungsgebiet A1 - Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, *wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht* - wurde in der Informationsbeschaffung eine relevante RCT eingeschlossen:

- NN9068-3697 Dual Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes I (DUAL I) bzw. (DUAL I, inkl. Extension)

Weiterhin wurde in der Informationsbeschaffung die Studie NN9068-3951 (DUAL IV) identifiziert. Da der Vergleichsarm dieser Studie (Plazebo) nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie übereinstimmt, wurde die Studie von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

NN9068-3697 (DUAL I) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische, multinationale, Treat-to-target-Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid bei mit 1-2 OAD (entweder Metformin oder Metformin + Pioglitazon, bei stabiler Tagesdosis) vorbehandelten erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle ($7,0\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$) und einem $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$ untersucht wurden. Diese Studie wurde von der European Medicines Agency (EMA) gefordert mit dem Ziel, die Einzelkomponenten Insulin degludec und Liraglutid mit der Fixkombination zu vergleichen. Primäres Zielkriterium der Studie war daher der Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid bzgl. Blutzuckerkontrolle. Für Insulin degludec/Liraglutid potenziell relevante unerwünschte Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee (EAC) adjudiziert (siehe hierzu Abschnitt „MESI“ unter Abschnitt 4.2.5.2, S. 57).

Nach 26-wöchiger Behandlung konnten die Patienten an einer ebenfalls 26-wöchigen Extensionphase der Studie teilnehmen. Die Dosierung bzw. das Dosierungsschema der zuvor zugeteilten Therapien wurde unverändert fortgesetzt. Von denjenigen Patienten, die ursprünglich in die DUAL I-Studie randomisiert wurden, nahmen 79,7 % bzw. 80,4 % (Insulin degludec/Liraglutid bzw. Insulin degludec) an der Extensionstudie teil und 74,5 % bzw. 73,7 % haben diese beendet.

Die Studie NN9068-3697 (DUAL I) ist für die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A1 geeignet und wird hierfür herangezogen. Die Ergebnisse der Studie NN9068-3697 werden für die Hauptstudie und für die Gesamtdauer

der Studie (Hauptstudie, inkl. Extensionphase, insgesamt 52 Wochen) im Dossier getrennt dargestellt.

Im Folgenden werden in Tabelle 4-A die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet A1 zusammengefasst.

Tabelle 4-A: Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A1

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
<u>Mortalität</u>		
Gesamtmortalität	0,1 % vs. 0,0 %	0,2 % vs. 0,0 %
<u>Morbidität</u>		
„Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)(RR)	0,17 [0,02; 1,61]	0,49 [0,16; 1,50]
Störungen der Nierenfunktion (RR)	0,39 [0,11; 1,44]	0,33 [0,13; 0,79]
Änderung des HbA _{1c} -Wertes		
<ul style="list-style-type: none"> adjustierte MWD Odds Ratio einen HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> -0,47 [-0,58; -0,36]; p < 0,0001 2,38 [1,78; 3,18]; p < 0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> -0,46 [-0,57; -0,34]; p < 0,0001 2,35 [1,77; 3,13]; p < 0,0001
<u>Nebenwirkungen</u>		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt		
Rate Ratio	0,69 [0,54; 0,89]; p = 0,0041	0,63 [0,50; 0,80]; p = 0,0001
RR	0,83 [0,71; 0,97]	0,79 [0,69; 0,90]
adjustiertes RR	0,82 [0,70; 0,96]	0,79 [0,70; 0,90]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich		
Rate Ratio	0,87 [0,52; 1,46]; p = 0,5963	0,68 [0,44; 1,06]; p = 0,0912
RR	0,76 [0,50; 1,15]	0,65 [0,47; 0,90]

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
adjustiertes RR	0,75 [0,50; 1,13]	0,65 [0,47; 0,90]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber		
Rate Ratio	0,68 [0,52; 0,87]; p = 0,0027	0,63 [0,50; 0,80]; p = 0,0001
RR	0,81 [0,69; 0,96]	0,79 [0,69; 0,90]
adjustiertes RR	0,81 [0,69; 0,96]	0,79 [0,69; 0,90]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzuckermesswert < 3,1 mmol/l) - gesamt		
Rate Ratio	0,63 [0,46; 0,88]; p = 0,0060	0,62 [0,46; 0,83]; p = 0,0016
RR	0,70 [0,56; 0,88]	0,66 [0,55; 0,79]
adjustiertes RR	0,69 [0,55; 0,86]	0,66 [0,54; 0,79]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-messwert < 3,1 mmol/l) - nächtlich		
Rate Ratio	0,84 [0,41; 1,73]; p = 0,6433	0,63 [0,35; 1,14]; p = 0,1270
RR	0,75 [0,42; 1,35]	0,60 [0,39; 0,94]
adjustiertes RR	0,74 [0,41; 1,32]	0,60 [0,38; 0,94]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-messwert < 3,1 mmol/l) - tagsüber		
Rate Ratio	0,62 [0,44; 0,86]; p = 0,0040	0,62 [0,46; 0,83]; p = 0,0016
RR	0,69 [0,55; 0,87]	0,66 [0,54; 0,80]
adjustiertes RR	0,68 [0,54; 0,86]	0,66 [0,54; 0,80]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Schwere Hypoglykämien - gesamt		
Rate Ratio	0,51 [0,07; 3,62]; p = 0,4998	0,77 [0,13; 4,61]; p = 0,7752
RR	0,50 [0,07; 3,51]	0,76 [0,13; 4,52]
adjustiertes RR	n.b.	0,76 [0,13; 4,53]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira:	Vorteil für IDegLira:

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
	<ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringerer Ereignisrate 	<ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringerer Ereignisrate
Änderung des Körpergewichts (adjustierte MWD)	-2,22 [-2,64; -1,80]; p < 0,0001	-2,80 [-3,34; -2,27]; p < 0,0001
HbA_{1c}-Responder (< 7,0 %) ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme (OR)	3,27 [2,34; 4,57]; p < 0,0001	3,39 [2,35; 4,88]; p < 0,0001
UE gesamt (RR)	1,04 [0,95; 1,14]	0,99 [0,93; 1,07]
SUE gesamt (RR)	1,19 [0,53; 2,70]	0,86 [0,51; 1,42]
Therapieabbruch aufgrund UE (RR)	0,56 [0,22; 1,44]	0,76 [0,33; 1,74]
UE von besonderem Interesse (Pankreatitis)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,0 %
UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,2 %
UE von besonderem Interesse (Dehydrierung)	0,2 % vs. 0,2 %	0,2 % vs. 0,5 %
UE von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie) (RR)	3,47 [0,43; 28,04]	2,31 [0,50; 10,56]
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Aus den 154 in diesem Teilanwendungsgebiet durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich für einzelne Subgruppenmerkmale bzw. einzelne Endpunkte in 18 Fällen Hinweise und in 13 Fällen Belege für eine Effektmodifikation. In der Gesamtsicht ergaben sich aus den durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Ergebnisse, die darauf schließen lassen, dass die für die Gesamtpopulation postulierten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären. Somit kann davon ausgegangen werden, dass alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens für alle Patientensubgruppen gleichermaßen gelten.

Teilanwendungsgebiet A2

Für das Teilanwendungsgebiet A2 - Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, *wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen* - wurden in der Informationsbeschaffung zwei relevante RCT eingeschlossen.

- NN9068-3912 (DUAL II)
- NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3912 (DUAL II) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, multinationale, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungssar-men, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ($7,5\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$) und einem $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ untersucht wurden. Die Patienten wurden mindestens 90 Tage vor dem Screening mit Basalinsulin¹ z. B. Insulin glargin, Insulin detemir, NPH-Insulin in Kombination mit

- Metformin ($\geq 1.500 \text{ mg}$ oder maximal verträgliche Dosierung) oder
- Metformin ($\geq 1.500 \text{ mg}$ oder maximal verträgliche Dosierung) + Sulfonylharnstoffe (SU) (\geq Hälfte der maximal zugelassenen Dosierung gemäß lokaler Zulassung) oder
- Metformin ($\geq 1.500 \text{ mg}$ oder maximal verträgliche Dosierung) + Glinide (\geq Hälfte der maximal zugelassenen Dosierung gemäß lokaler Zulassung)

behandelt. Primäres Zielkriterium der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bzgl. Blutzuckerkontrolle. Für Insulin degludec/Liraglutid potenziell relevante unerwünschte Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten EAC adjudiziert (siehe hierzu Abschnitt „MESI“ unter Abschnitt 4.2.5.2, S. 57).

¹ Die Gesamttagesdosierung von Insulin lag bei 20-40 Einheiten. Individuelle Abweichungen in Höhe von $\pm 10\%$ im Zeitraum von 90 Tagen vor dem Screening waren akzeptabel.

NN9068-3952 (DUAL V) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, multinationale, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin (beide in Kombination mit Metformin) bei mit Insulin glargin vorbehandelten erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichenden Blutzuckerkontrolle ($7,0\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$) und einem BMI ≤ 40 kg/m² untersucht wurden. Primäres Zielkriterium der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin glargin bzgl. Blutzuckerkontrolle. Für Insulin degludec/Liraglutid potenziell relevante unerwünschte Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee adjudiziert (siehe hierzu Abschnitt „MESI“ unter Abschnitt 4.2.5.2, S. 57).

Die Studien NN9068-3912 (DUAL II) und NN9068-3952 (DUAL V) sind für die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A2 geeignet und werden hierfür herangezogen. Es wurde keine Meta-Analyse aufgrund der Unterschiede in den Patientenpopulationen und im Studiendesign durchgeführt.

Im Folgenden werden in Tabelle 4-B die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet A2 zusammengefasst.

Tabelle 4-B: Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A2

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGlar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
<u>Mortalität</u>		
Gesamtmortalität	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,4 %
<u>Morbidität</u>		
„Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)(RR)	0,50 [0,05; 5,47]	0,33 [0,03; 3,18]
Störungen der Nierenfunktion (RR)	3,28 [0,67; 15,97]	n.b.
Änderung des HbA_{1c}-Wertes		
<ul style="list-style-type: none"> • adjustierte MWD • Odds Ratio einen HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> • -1,05 [-1,25; -0,84]; p < 0,0001 • 5,44 [3,42; 8,66]; p < 0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> • -0,59 [-0,74; -0,45]; p < 0,001 • 3,45 [2,36; 5,05]; p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität mittels SF-36 - Domäne psychisches Wohlbefinden		
Summenscore psychisches Wohlbefinden (adjustierte MWD)	---	-0,1 [-1,5; 1,3]; p = 0,928
Subscore Vitalität (adjustierte MWD)	---	0,4 [-0,8; 1,7]; p = 0,498
Subscore soziale Funktionsfähigkeit (adjustierte MWD)	---	0,4 [-0,9; 1,8]; p = 0,546
Subscore emotionale Rollenfunktion (adjustierte MWD)	---	0,9 [-0,7; 2,6]; p = 0,250
Subscore psychische Gesundheit (adjustierte MWD)	---	-0,0 [-1,5; 1,4]; p = 0,949
Lebensqualität mittels SF-36 - Domäne körperliches Wohlbefinden		
Summenscore körperliches Wohlbefinden (adjustierte MWD)	---	1,9 [0,8; 3,1] ; p < 0,001
Subscore körperliche Funktionsfähigkeit (adjustierte MWD)	---	1,4 [0,0; 2,7]; p = 0,045
Subscore körperliche Rollenfunktion (adjustierte MWD)	---	1,3 [-0,0; 2,6]; p = 0,051
Subscore körperliche Schmerzen (adjustierte MWD)	---	2,0 [0,4; 3,6]; p = 0,012

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

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
Subscore allgemeine Gesundheit (adjustierte MWD)	---	1,7 [0,4; 2,9]; p = 0,008
Lebensqualität mittels TRIM-D		
Gesamtscore TRIM-D Total (adjustierte MWD)	---	2,8 [0,9; 4,7]; p = 0,003
Belastung durch die Therapie (adjustierte MWD)	---	3,7 [0,7; 6,8]; p = 0,017
Tägliches Leben (adjustierte MWD)	---	1,3 [-1,3; 4,0]; p = 0,332
Diabetes Management (adjustierte MWD)	---	7,2 [4,2; 10,2]; p < 0,001
Compliance (adjustierte MWD)	---	1,1 [-1,2; 3,5]; p = 0,342
Psychologische Gesundheit (adjustierte MWD)	---	1,5 [-0,7; 3,6]; p = 0,176
<u>Nebenwirkungen</u>		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt		
Rate Ratio	0,66 [0,39; 1,13]; p = 0,1330	0,43 [0,30; 0,61]; p < 0,0001
RR	1,02 [0,73; 1,43]	0,59 [0,48; 0,73]
adjustiertes RR	1,00 [0,72; 1,40]	0,59 [0,47; 0,73]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich		
Rate Ratio	0,81 [0,35; 1,90]; p = 0,6311	0,17 [0,10; 0,31]; p < 0,0001
RR	0,77 [0,38; 1,55]	0,27 [0,16; 0,44]
adjustiertes RR	0,75 [0,37; 1,51]	0,26 [0,16; 0,44]

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber		
Rate Ratio	0,65 [0,37; 1,14]; p = 0,1335	0,52 [0,36; 0,75]; p = 0,0005
RR	0,97 [0,68; 1,39]	0,63 [0,50; 0,79]
adjustiertes RR	0,96 [0,67; 1,37]	0,63 [0,50; 0,79]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzuckermesswert < 3,1 mmol/l) - gesamt		
Rate Ratio	0,84 [0,44; 1,61]; p = 0,6054	0,40 [0,27; 0,60]; p < 0,0001
RR	0,92 [0,58; 1,45]	0,55 [0,42; 0,71]
adjustiertes RR	0,90 [0,57; 1,41]	0,54 [0,42; 0,70]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-		

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
messwert < 3,1 mmol/l) - nächtlich		
Rate Ratio	0,95 [0,31; 2,89]; p = 0,9321	0,16 [0,09; 0,30]; p < 0,0001
RR	1,10 [0,45; 2,70]	0,24 [0,14; 0,42]
adjustiertes RR	n.b.	n.b.
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzuckermesswert < 3,1 mmol/l) - tagsüber		
Rate Ratio	0,82 [0,41; 1,62]; p = 0,5705	0,50 [0,33; 0,78]; p = 0,0019
RR	0,87 [0,53; 1,42]	0,58 [0,43; 0,76]
adjustiertes RR	0,85 [0,52; 1,39]	0,56 [0,42; 0,75]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Schwere Hypoglykämien - gesamt	0,5 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,4 %
Rate Ratio	---	---
adjustierte Rate Ratio	---	---
RR	---	1,00 [1,00; 1,01]
adjustiertes RR	---	---

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringerer Ereignisrate 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringerer Ereignisrate
Änderung des Körpergewichts (adjustierte MWD)	-2,51 [-3,21; -1,82]; p < 0,0001	-3,20 [-3,77; -2,64]; p < 0,001
HbA_{1c}-Responder (< 7,0 %) ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme (OR)	6,98 [3,76; 12,97]; p < 0,0001	6,54 [3,95; 10,82]; p < 0,0001
UE gesamt (RR)	0,95 [0,82; 1,09]	1,14 [0,99; 1,31]
SUE gesamt (RR)	0,65 [0,26; 1,64]	0,56 [0,19; 1,64]
Therapieabbruch aufgrund UE (RR)	0,35 [0,04; 3,37]	7,03 [0,87; 56,72]
UE von besonderem Interesse (Pankreatitis)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,0 %
UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,0 %
UE von besonderem Interesse (Dehydrierung)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,0 %
UE von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie) (RR)	1,17 [0,17; 8,25]	0,14 [0,02; 1,16]
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Aus den 277 in diesem Teilanwendungsgebiet durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich für einzelne Subgruppenmerkmale bzw. einzelne Endpunkte in 22 Fällen Hinweise und in 34 Fällen Belege für eine Effektmodifikation. In der Gesamtsicht ergaben sich aus den durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Ergebnisse, die darauf schließen lassen, dass die für die Gesamtpopulation postulierten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären. Somit kann davon ausgegangen werden, dass alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens für alle Patientensubgruppen gleichermaßen gelten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Therapeutischer Bedarf

Zentrales Ziel eines erfolgreichen Diabetesmanagements ist eine gute Blutzuckerkontrolle entsprechend des in Leitlinien empfohlenen Zielkorridors eines HbA_{1c}-Wertes zwischen 6,5 % und 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele. Trotz vorhandener effektiver Therapieoptionen erreichen in Deutschland nur rund zwei Drittel der 6,7 Millionen Menschen mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 das Stoffwechselziel eines HbA_{1c}-Wertes $\leq 7,5$ %, nur ein Drittel erreicht einen HbA_{1c}-Wert von $< 6,5$ %. Barrieren für das Ausbleiben einer Therapieintensivierung und damit für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle sind aus Patientenperspektive wie auch aus Arztperspektive das Auftreten von Hypoglykämien, die Sorge einer (weiteren) Gewichtszunahme und komplexe Therapieregime sowie mehrfache Injektionen täglich.

Eine adäquate Blutzuckereinstellung zu erreichen, ohne dabei Hypoglykämien zu verursachen, ist eine der größten Herausforderungen bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Hypoglykämien beeinträchtigen den Patienten ungeachtet ihrer Schwere beträchtlich in Bezug auf seine Gesundheit, seine Lebensführung und Lebensqualität. Schwere Hypoglykämien gehen meist mit einer Bewusstlosigkeit einher, zum Teil kommt es zum Auftreten von Krampfanfällen. Nicht schwere Unterzuckerungen können von einer unangenehm bis beängstigend empfundenen Symptomatik begleitet sein. Nicht schwere Hypoglykämien ohne deutliche Symptomatik sind für Patienten vor allem im Zusammenhang mit dem klinischen Bild der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung als relevant anzusehen. Einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Entwickeln von schweren Hypoglykämien ist das wiederholte Auftreten von nicht schweren Hypoglykämien. Unabhängig vom Schweregrad und Vorhandensein assoziierter Symptome, stellen Hypoglykämien für den Patienten sowohl eine akute als auch eine mittelfristige Bedrohung dar im Sinne einer erhöhten Mortalität und Morbidität. Zusätzlich führen hypoglykämische Ereignisse zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen Patienten und zu einer ökonomischen Belastung des Gesundheitssystems.

Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 neigen häufig zu Übergewicht (BMI 25-30 kg/m²) oder Adipositas (BMI > 30 kg/m²). Übergewicht und Fettleibigkeit sind als gesundheitliches Problemfeld mit rasch wachsender Bedeutung anzusehen: Es hat sich herausgestellt, dass Übergewicht oberhalb eines BMI von 25 kg/m² die Lebenserwartung von Patienten mit Dia-

betes mellitus Typ 2 mit dem Grad der BMI-Zunahme verkürzt. Eine Gewichtsabnahme bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Insulinresistenz wirkt sich in der Regel positiv auf den glykämischen Status aus und zeigt darüber hinaus positive Effekte auf den Blutdruck und den Lipidstatus. Daher empfehlen die NICE-Leitlinien für übergewichtige Menschen mit Diabetes, eine initiale Gewichtsreduktion von 5 bis 10 %. Eine Gewichtszunahme reduziert auch die Lebensqualität der Patienten, die sich oft in einem Teufelskreis aus Übergewicht und Unbeweglichkeit wiederfinden. Eine antidiabetische Therapie, die keine (weitere) Gewichtszunahme mit sich bringt, hat daher das Potential, diese negative Spirale umzukehren.

Der Umgang mit der Erkrankung Diabetes mellitus und die täglichen Anforderungen des Diabetes Managements sind für die Patienten eine tägliche Herausforderung. Aber nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch die Art der Therapie kann die Lebensqualität beeinflussen. Patienten mit einer guten glykämischen Langzeit-Kontrolle weisen eine bessere Lebensqualität auf, solange der niedrige HbA_{1c}-Wert nicht mit einem signifikanten Anstieg der Belastung durch die Therapie selbst und durch vermehrte Hypoglykämien einhergeht. Eine langfristige, stabile Einstellung des HbA_{1c}-Wertes erweist sich damit nicht nur aus therapeutischer Sicht als sinnvoll und erstrebenswert, sondern hat auch noch einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Komplexe Therapieschemata bedürfen sowohl aus Arztsicht als auch aus Patientensicht einigen Aufwands und stehen daher einer Entscheidung zur Intensivierung der antidiabetischen Behandlung sowie der Therapieeinhaltung durch den Patienten entgegen. Die Komplexität einer Therapie hat nachweislich einen großen Einfluss auf die Therapietreue des Patienten. Eine antidiabetische Therapie, die sich durch eine einfache Handhabung bei gleichzeitig verbesserter Blutzuckerkontrolle und verringertem Hypoglykämierisiko auszeichnet, ist als eine effektive Therapieoption anzusehen.

Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet A1

Die Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit sind in Tabelle 4-C zusammengefasst.

Tabelle 4-C: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Teilanwendungsgebiet A1

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<u>Mortalität</u>		
Gesamt mortalität	kein Zusatznutzen	n.a.
<u>Morbidität</u>		
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)	kein Zusatznutzen	n.a.
Störungen der Nierenfunktion	kein Zusatznutzen	n.a.
Änderung des HbA_{1c}-Wertes	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<u>Nebenwirkungen</u>		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt/nächtlich/tagsüber	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung bestätigter Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition (gesamt/nächtlich/tagsüber) mit langfristiger Blutzuckersenkung	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt/nächtlich/tagsüber	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung nicht schwerer bestätigte Hypoglykämien (gesamt/nächtlich/tagsüber) mit langfristiger Blutzuckersenkung	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Schwere Hypoglykämien - gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
Gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien mit langfristiger Blutzuckersenkung	geringer Zusatznutzen	Hinweis
Änderung des Körpergewichts	geringer Zusatznutzen	Hinweis
HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
UE gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
SUE gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
Therapieabbruch aufgrund UE	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (Pan-kreatitis)	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse)	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (Dehydrierung)	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)	kein Zusatznutzen	n.a.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A1 wurden die Ergebnisse der Studie NN9068-3697 (DUAL I) bzw. NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension) herangezogen. Die Studiendauer, inklusive Extensionphase, betrug 52 Wochen. In dieser Studie zeigte sich eine statistisch signifikant und klinisch bedeutsam stärkere HbA_{1c}-Senkung unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec. Gleichzeitig traten weniger hypoglykämische Ereignisse für alle untersuchten Hypoglykämie-Definitionen und -arten (mit Ausnahme schwerer Hypoglykämien, die bei geringen Ereignis-

raten keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten) unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec auf. Bei gemeinsamer Betrachtung von Hypoglykämien mit der langfristigen Blutzuckersenkung zeigte sich für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec für alle betrachteten Hypoglykämie-Definitionen und -arten ein Zusatznutzen. Das Ausmaß des Zusatznutzens war für diese Endpunkte gering bis beträchtlich, wobei bei einem Großteil der betrachteten Endpunkte der Zusatznutzen als beträchtlich einzustufen war.

Patienten, die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelt wurden, konnten ihr Körpergewicht im Vergleich zu den mit Insulin degludec behandelten Patienten reduzieren. Der Zusatznutzen für diesen Endpunkt wurde als gering eingestuft.

Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid hatten eine 2-mal höhere Chance, das Therapieziel bezüglich HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen, als Patienten unter Insulin degludec. Dieser Zielwert von < 7 % ist im Einklang mit den von der NVL empfohlen individuellen Therapiezielen. Für den Endpunkt zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec.

In der betrachteten Studie wurde kein erhöhtes Risiko unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bezüglich Mortalität, kardiovaskulärer Sicherheit, Nierenfunktionsstörungen und unerwünschter Ereignisse festgestellt.

Die oben dargestellten Ergebnisse entstammen RCTs mit einer Studiendauer von 26 bzw. 52 Wochen. Somit liegen zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keine ausreichenden Daten vor. Zu den Einzelsubstanzen Insulin degludec und Liraglutid werden zur Zeit die Outcomestudien DEVOTE (Degludec cardiovascular outcomes trial) und LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results) durchgeführt, die das kardiovaskuläre Risiko untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studien waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar.

In den herangezogenen RCTs wurde Insulin degludec/Liraglutid mit Insulin degludec verglichen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulinanaloga auf Humaninsulin kann als gegeben angesehen werden, da hierzu u.a. Nachweise der höchstmöglichen Evidenzstufe vorliegen (siehe hierzu die Ausführungen in Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse bezüglich der Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung von Insulinanaloga auf Humaninsulin wurde zusätzlich vom G-BA bestätigt.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec von einer klinisch bedeutsam stärkeren Blutzuckerreduktion und einer deutlich höheren Responderrate (78 % mit einem HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 %). Diese klinisch relevante Blutzuckerreduktion geht mit einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen in Form von weniger Hypoglykämien (für alle untersuchten Hypoglykämie-Definitionen und -arten (mit Ausnahme schwerer Hypoglykämien, die gleich selten auftraten)) sowie einer Reduktion des

Körpergewichts einher. Die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten haben im Vergleich zu den mit Insulin degludec behandelten Patienten eine 3-fach höhere Chance, ihre individuellen therapeutischen Ziele bzgl. einer ausreichenden Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu erreichen und profitieren damit von einer deutlichen Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens.

Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet A2

Die Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit sind in Tabelle 4-D zusammengefasst.

Tabelle 4-D: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Teilanwendungsgebiet A2

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<u>Mortalität</u>		
Gesamt mortalität	kein Zusatznutzen	n.a.
<u>Morbidität</u>		
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)	kein Zusatznutzen	n.a.
Störungen der Nierenfunktion	kein Zusatznutzen	n.a.
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
<u>Lebensqualität</u>		
Lebensqualität mittels SF-36	geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Lebensqualität mittels TRIM-D	geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
<u>Nebenwirkungen</u>		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt/nächtlich/tagsüber	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung bestätigter Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition (gesamt/nächtlich/tagsüber) mit langfristiger Blutzuckersenkung	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt/nächtlich/tagsüber	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung nicht schwerer bestätigte Hypoglykämien (gesamt/nächtlich/tagsüber) mit langfristiger Blutzuckersenkung	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Schwere Hypoglykämien - gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien mit langfristiger Blutzuckersenkung	geringer Zusatznutzen	Hinweis
Änderung des Körpergewichts	geringer Zusatznutzen	Hinweis
HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
UE gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
SUE gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
Therapieabbruch aufgrund UE	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (Pan- kreatitis)	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (Er- krankungen der Schilddrüse)	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (De- hydrierung)	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (diabe- tische Retinopathie)	kein Zusatznutzen	n.a.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A2 wurden die Ergebnisse der Studie NN9068-3912 (DUAL II) und NN9068-3652 (DUAL V) herangezogen. Die Studiendauer betrug jeweils 26 Wochen. In diesen Studien zeigte sich eine statistisch signifikant und klinisch bedeutsam stärkere HbA_{1c}-Senkung unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. gegenüber Insulin glargin. Gleichzeitig traten weniger hypoglykämische Ereignisse für alle untersuchten Hypoglykämie-Definitionen und –arten (mit Ausnahme schwerer Hypoglykämien, die bei geringen Ereignisraten keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten) unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin auf. Im Vergleich zu Insulin degludec zeigte sich eine diesbezügliche Tendenz zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid. Bei gemeinsamer Betrachtung von Hypoglykämien mit der langfristigen Blutzuckersenkung zeigte sich für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin für alle betrachteten Hypoglykämie-Definitionen und –arten ein Zusatznutzen. Das Ausmaß des Zusatznutzens war für diese Endpunkte gering bis beträchtlich, wobei bei einem Großteil der betrachteten Endpunkte der Zusatznutzen als beträchtlich einzustufen war.

Patienten, die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelt wurden, konnten ihr Körpergewicht im Vergleich zu den mit Insulin degludec bzw. Insulin glargin behandelten Patienten reduzieren. Der Zusatznutzen für diesen Endpunkt wurde als gering eingestuft.

Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid hatten eine 3,5-5 mal höhere Chance, das Therapieziel bezüglich HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen, als Patienten unter Insulin glargin bzw. Insulin degludec. Dieser Zielwert von < 7 % ist im Einklang mit den von der NVL empfohlen

individuellen Therapiezielen. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin bzw. Insulin degludec.

Unter Insulin degludec/Liraglutid zeigte sich im Vergleich zu Insulin glargin eine signifikant bessere Lebensqualität in der SF-36 Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ und den Subscores „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheit“. Darüber hinaus wurde unter Verwendung des krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-Fragebogens TRIM-D eine signifikante Verbesserung im Gesamtscore sowie hinsichtlich der Domänen „Diabetes Management“ und „Belastung der Patienten durch die Therapie“ festgestellt. Diese Verbesserung der Lebensqualität wird als geringer Zusatznutzen eingestuft.

In den betrachteten Studien wurde kein erhöhtes Risiko unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin bezüglich Mortalität, kardiovaskulärer Sicherheit, Nierenfunktionsstörungen und unerwünschter Ereignisse festgestellt.

Die oben dargestellten Ergebnisse entstammen RCTs mit einer Studiendauer von jeweils 26 Wochen. Somit liegen zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keine ausreichenden Daten vor. Zu den Einzelsubstanzen Insulin degludec und Liraglutid werden zur Zeit die Outcomestudien DEVOTE (Degludec cardiovascular outcomes trial) und LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results) durchgeführt, die das kardiovaskuläre Risiko untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studien waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar.

In den herangezogenen RCTs wurde Insulin degludec/Liraglutid mit Insulin degludec und Insulin glargin verglichen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulinanaloga auf Humaninsulin kann als gegeben angesehen werden, da hierzu u.a. Nachweise der höchstmöglichen Evidenzstufe vorliegen (siehe hierzu die Ausführungen in Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse bezüglich der Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung von Insulinanaloga auf Humaninsulin wurde zusätzlich vom G-BA bestätigt.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Patienten im Teilanwendungsgebiet A2 profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin von einer klinisch bedeutsam stärkeren Blutzuckerreduktion und einer deutlich höheren Responderrate (60 % bzw. 72 % mit einem HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 %). Diese klinisch relevante Blutzuckerreduktion geht mit einer verbesserten Lebensqualität, einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen in Form von weniger Hypoglykämien (für alle untersuchten Hypoglykämie-Definitionen und -arten (mit Ausnahme schwerer Hypoglykämien, die gleich selten auftraten)) sowie einer Reduktion des Körpergewichts einher. Die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten haben im Vergleich zu den mit Insulin glargin bzw. Insulin degludec behandelten Patienten eine 6-7-fach höhere Chance, ihre individuellen therapeutischen Ziele bzgl. einer ausreichenden Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszu-

nahme zu erreichen und profitieren damit von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Mit Insulin degludec/Liraglutid steht eine wirksame Therapiealternative für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung, die aufgrund einer inadäquaten Blutzuckereinstellung eine Intensivierung ihrer bisherigen antidiabetischen Therapie benötigen. Durch die Eigenschaften von Insulin degludec/Liraglutid und der einfachen, einmal täglichen Verabreichung können die Barrieren für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle, nämlich die Angst vor Hypoglykämien, einer Gewichtszunahme und komplexen Therapieschemata, aus Patienten- und Arztperspektive effektiv abgebaut werden.

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.

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens für die Intervention Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Studientypen*) im Vergleich zu Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin (*zweckmäßige Vergleichstherapie*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) zu bewerten?

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.

Es wurden folgende Kriterien bei der Wahl der Studien berücksichtigt:

Population

Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe betrachtet.

Intervention

Das Anwendungsgebiet von Insulin degludec/Liraglutid wird in der Fachinformation wie folgt beschrieben: „Xultophy[®] wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen)“ [1].

Daraus ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung folgende Teilanwendungsgebiete:

- (...) wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (**Teilanwendungsgebiet A1**)
- (...) wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (**Teilanwendungsgebiet A2**)

Im Beratungsgespräch zu Insulin degludec/Liraglutid hat der G-BA das Teilanwendungsgebiet A1 abweichend davon wie folgt definiert: Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2,

- „wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht“ [2]

Hinsichtlich des Teilanwendungsgebiets A1 sieht Novo Nordisk das Indikationsgebiet laut Zulassung jedoch nicht vollständig abgebildet: Insulin degludec/Liraglutid kann laut erteilter Zulassung ebenfalls nach Versagen einer OAD-Monotherapie eingesetzt werden. Der Einsatz von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten nach Versagen einer OAD-Monotherapie wurde durch die EMA bestätigt [3]. Diese Therapiemöglichkeit ist mit der Auslegung der Indikation durch den G-BA nicht abgedeckt und die Auslegung der Indikation durch den G-BA nicht im Einklang mit der Zulassung durch die EMA. Der G-BA hält fest, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht in Frage kommt. Dieser Einschätzung folgt Novo

Nordisk: Insulin degludec/Liraglutid kann zur Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden, die nach Versagen einer OAD-Monotherapie oder OAD-Kombinationstherapie mehr als ein Basalinsulin allein für eine normnahe Blutzuckereinstellung benötigen. Somit umfasst die Indikationsbeschreibung für das Teilanwendungsgebiet A1 die folgende Patientengruppe, die in diesem Dossier für eine Nutzenbewertung betrachtet wird:

- wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (Teilanwendungsgebiet A1)

Für Teilanwendungsgebiet A1 waren Daten zu folgenden Kombinationen aus dem umfangreichen DUAL-Studienprogramm entsprechend verfügbar:

- Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin \pm Pioglitazon, bei Patienten, die unter Metformin \pm Pioglitazon keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Studie NN9068-3697 (DUAL I))
- Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit SU \pm Metformin, bei Patienten, die unter SU \pm Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Studie NN9068-3951 (DUAL IV))

Für Teilanwendungsgebiet A2 waren Daten zu folgenden Kombinationen aus dem umfangreichen DUAL-Studienprogramm entsprechend verfügbar:

- Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin bei Patienten, die unter Basalinsulin in Kombination mit Metformin \pm SU/Gliniden keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Studie NN9068-3912 (DUAL II))
- Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin bei Patienten, die unter Insulin glargin + Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Studie NN9068-3952 (DUAL V))

Daten aus den klinischen Studien zu weiteren Kombinationen von Insulin degludec/Liraglutid mit anderen Antidiabetika lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Dies wurde u.a. durch die systematische Literaturrecherche (siehe Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3) bestätigt.

Vergleichstherapie

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie für die nachfolgenden Teilanwendungsgebiete von Insulin degludec/Liraglutid wie folgt festgelegt [2]:

Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2,

- wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (**Teilanwendungsgebiet A1**):
 - Humaninsulin plus Metformin (*Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen*)
- wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (**Teilanwendungsgebiet A2**):
 - Humaninsulin plus ggf. Metformin (*Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert*)

Durch die Festlegung des Teilanwendungsgebiets A1 durch den G-BA sieht Novo Nordisk die Zulassung nicht vollständig abgebildet (siehe oben).

Den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Teilanwendungsgebiet A1 und A2 wird jedoch gefolgt.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid wurden für den Nutznachweis Insulinanaloga anstatt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Eine ausführliche Begründung der Übertragbarkeit der Ergebnisse für Insulinanaloga auf Humaninsulin bei einer kurzfristigen Betrachtung ist dem hierfür relevanten Abschnitt 3.1.2 von Modul 3 zu entnehmen. Für die Kostenbetrachtung wurde Humaninsulin herangezogen (siehe Modul 3).

Insulin degludec/Liraglutid, in den betrachteten Studien eingesetzte OAD, Humaninsulin und Insulinanaloga wurden im Rahmen ihrer deutschen bzw. EU-Zulassung bewertet. Zusätzlich wurde überprüft, ob die in den Studien eingesetzten Dosierungen in Deutschland zugelassen sind.

Endpunkte

Mindestens einer der folgenden, in der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA für diese Nutzenbewertung [2] aufgeführten Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein:

- „Mortalität (Reduktion der Gesamtmortalität, kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Mortalität)
- Morbidität (Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität)
- Folgeschäden und Symptome der Erkrankung (wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Nebenwirkungen (schwerwiegende (als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtete Hypoglykämie), schwere und nicht schwere (bestätigt, symptomatisch) Hypoglykämien“ [2].

Es wurden zusätzlich die Endpunkte „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“, „Änderung des Körpergewichts“ und „HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme“ im Dossier betrachtet. Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte wurde, entsprechend der Empfehlung des G-BA im Beratungsgespräch [2], begründet (siehe hierzu 4.2.5.2).

Zusätzlich wurde zur Interpretation der Hypoglykämien der HbA_{1c}-Wert berücksichtigt.

Außerdem wurden neben Hypoglykämien weitere UE (Unerwünschte Ereignisse (gesamt), Schwerwiegende UE (gesamt), Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse) in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Die UE von besonderem Interesse wurden dabei anhand der Fachinformation von Insulin degludec/Liraglutid [1] ausgewählt.

Sprache

Es wurden keine Sprachrestriktionen vorgenommen.

Studientypen

Es wurden nur RCT betrachtet, da sie, sofern methodisch adäquat durchgeführt, mit der höchsten Ergebnissicherheit behaftet sind. Die methodische Qualität der eingeschlossenen RCT wurde anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft.

Studiendauer

Die EMA empfiehlt für konfirmatorische Studien eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten [4]. Gleichmaßen wurde in der Nutzenbewertung anderer Antidiabetika eine Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen als Einschlusskriterium gewählt [5, 6]. Darauf basierend wurde eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen gewählt.

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

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

Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien		Details
Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe
E2	Intervention	Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus bzw. der EU-Zulassung (für weitere Details siehe 4.2.2)
E3	Vergleichstherapie	Humaninsulin/Insulinanaloga ggf. in Kombination mit Metformin Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus bzw. der EU-Zulassung (für weitere Details siehe 4.2.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte (siehe 4.2.2)
E5	Studientypen	RCT
E6	Studiendauer	Studiendauer ≥ 24 Wochen
Ausschlusskriterien		
A1	Tierexperimentelle Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o.ä.; narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials	
A4	Gepoolte Analysen	
OAD: Orale Antidiabetika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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.

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE

- EMBASE
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“

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

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register
- PharmNet.Bund
- ICTRP Search Portal

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (End-Note X6) identifiziert und in einem weiteren Schritt händisch nachselektiert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik.

Eine unverblindete Studie führte nicht zwangsläufig zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- oder Endpunktebene, wenn geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll festgelegt waren, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzierten und damit die

Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivierten oder verblindeten. Dies wurde für jeden einzelnen Endpunkt überprüft.

Im Anschluss an die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Klassifizierung der Nutzenbewertung für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder keine dieser drei Situationen (= kein Zusatznutzen nachweisbar). „Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der drei übrigen Aussagen zulassen“ [7].

Die Klassifizierung wurde anhand der im „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier“ genannten Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage durchgeführt (Tabelle 4-F):

Tabelle 4-F: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien					
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2				
			homogen	heterogen			
			Meta-Analyse statistisch signi- fikan	gleichgerichtete Effekte			
				deutlich	mäßig	nein	
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-	
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-	
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-	
Quelle: [7]							

Anschließend wurden „die im Rahmen der Ableitung von Aussagen zur Beleglage für jeden patientenrelevanten Endpunkt einzeln getroffenen Aussagen [...] – soweit möglich – in einem bewertenden Fazit in Form einer Nutzen-Schaden-Abwägung zusammengefasst“ [7].

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 [8] sowie weitere Ausführungen zu den einzelnen Items [9] herangezogen. Die ausführliche Darstellung pro Item findet sich pro Studie in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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 Studien erfolgte im Abschnitt 4.3.1 anhand bestimmter Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn sowie anhand der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte.

Die **Patientencharakteristika** wurden beschrieben durch:

- Geschlecht
- Alter in Jahren
- Ethnie
- Gewicht in kg
- BMI in kg/m²
- Diabetesdauer in Jahren
- Vorgegangene antidiabetische Therapie
- HbA_{1c}-Wert in Prozent

In den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien wurden patientenrelevante Endpunkte bezüglich Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht.

MESI (medical event of special interest) im DUAL-Studienprogramm

Im Rahmen des DUAL-Studienprogramms wurden, basierend auf den Erfahrungen mit den Einzelkomponenten von Insulin degludec/Liraglutid, sogenannte MESI a priori festgelegt. Der Begriff MESI, prädefiniert im DUAL-Studienprogramm und zunächst unabhängig vom Nutzendossier zu betrachten, ist nicht zu verwechseln mit den im Nutzendossier dargestellten Endpunkten der Kategorie „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“. Zur Darstellung bestimmter Endpunkte in diesem Nutzendossier wurden, sofern adäquat, Daten der im DUAL-Studienprogramm prädefinierten MESI verwendet.

Die im DUAL-Studienprogramm festgelegten MESI waren die folgenden (Tabelle 4-G):

Tabelle 4-G: MESI im DUAL-Studienprogramm

Als MESI betrachtete unerwünschte Ereignisse	Adjudizierung (Ja/Nein)
Kardiovaskuläre Ereignisse	Ja
Akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris)	Ja ^a
Zerebrovaskuläres Ereignis (Schlaganfall oder Transitorische Ischämische Attacke)	Ja
Herzinsuffizienz (neu aufgetreten oder Verschlechterung)	Ja ^b
Revaskularisation	Ja ^c
Herzrhythmusstörung	Nein
Pankreatitis oder Verdacht auf Pankreatitis	Ja
Erhöhte Lipase und/oder Amylase (≥ 3 -mal der normalen Obergrenze)	Ja ^d
Neoplasien	Ja
Erkrankung der Schilddrüse	Ja ^e
Jeglicher bestätigter Calcitonin-Wert $\geq 20\text{ng/l}$	Nein ^f
Veränderte Nierenfunktion	Nein
Schwere Hypoglykämie	Nein
Mangelnde Wirksamkeit wegen neutralisierender Antikörper (Verdacht auf Überempfindlichkeit)	Nein
Allergische Reaktionen	Nein
Erkrankungen des Immunsystems	Nein
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen	Nein
Medikationsfehler in Bezug auf die Studienmedikation	Nein
Vermutete Übertragung eines Krankheitserregers durch die Studienmedikation	Nein
a: im Falle einer Hospitalisierung b: im Falle einer Hospitalisierung, die länger als 12 Stunden andauert c: nur Koronarrevaskularisationen d: nur bei Verdacht auf Pankreatitis e: nur Schilddrüsen-Neoplasien oder falls eine Thyroidektomie erforderlich war f: außer bei gleichzeitiger Schilddrüsen-Neoplasie Quelle: [10-13]	

Die für eine Adjudizierung in Frage kommenden Ereignisse (Tabelle 4-G) wurden von der Novo Nordisk Event Adjudication Group (NN-EAG) recherchiert. Hierzu wurden ausgewählte, prädefinierte Suchen basierend auf MedDRA (Medical Dictionary For Regulatory Activities) SMQ (Standardised MedDRA query)/HLGT (High level group term)/HLT (High level term)/SOC (System organ class) und anderen relevanten Begriffen verwendet. Eine SMQ-basierte Darstellung von UE wurden vom G-BA im Beratungsgespräch als valide erachtet [2]. Weiterhin wurden Todesfälle bei der Adjudizierung berücksichtigt, auch wenn diese nicht als MESI prädefiniert waren.

Um eine objektive klinische Bewertung der bei der Recherche identifizierten Ereignisse zu gewährleisten, wurden die Ergebnisse für eine Vorauswertung an ICON übermittelt. ICON war ein externes, unabhängiges Unternehmen, das die für die Adjudizierung prädefinierten Ereignisse an das EAC weitergeleitet hat. Gegebenenfalls nicht relevante Ereignisse wurden vorher aussortiert.

Sollte durch prädefinierte Reviewvorgänge von Novo Nordisk ein UE als potenzielles MESI identifiziert worden sein, wurde mit den Studienärzten dahingehend Rücksprache gehalten, ob das entsprechende UE als MESI zu zählen wäre.

Das externe, unabhängige EAC war für die Adjudizierung, Klassifizierung und Bewertung bzw. Bestätigung der in Frage kommenden Ereignisse zuständig. Das Komitee war bezüglich der Studienmedikation verblindet, die Patientendaten wurden dem Komitee anonymisiert bereitgestellt.

Das EAC war in Subkomitees bzw. nach Fachrichtung unterteilt: Kardiovaskuläre Ereignisse (2 Kardiologen und 2 Neurologen), pankreatitis-bezogene Ereignisse (2 Gastroenterologen), Neoplasien und Erkrankungen der Schilddrüse, die eine Thyroidektomie erforderten (2 Onkologen und 1 Endokrinologe). Die Adjudizierung der relevanten Ereignisse basierte auf Daten, die in den Studienzentren gesammelt wurden. Die bestätigten Ereignisse wurden in Kategorien eingeteilt⁵.

Abbildung 1 stellt den Adjudizierungsprozess grafisch dar.

⁵ Da die Einteilung der durch das EAC bestätigten Ereignisse für die Ergebnisdarstellung im vorliegenden Nutzendossier nicht weiter relevant ist, wird für diese umfangreiche Auflistung auf die entsprechenden Studienberichte in Modul 5 verwiesen.

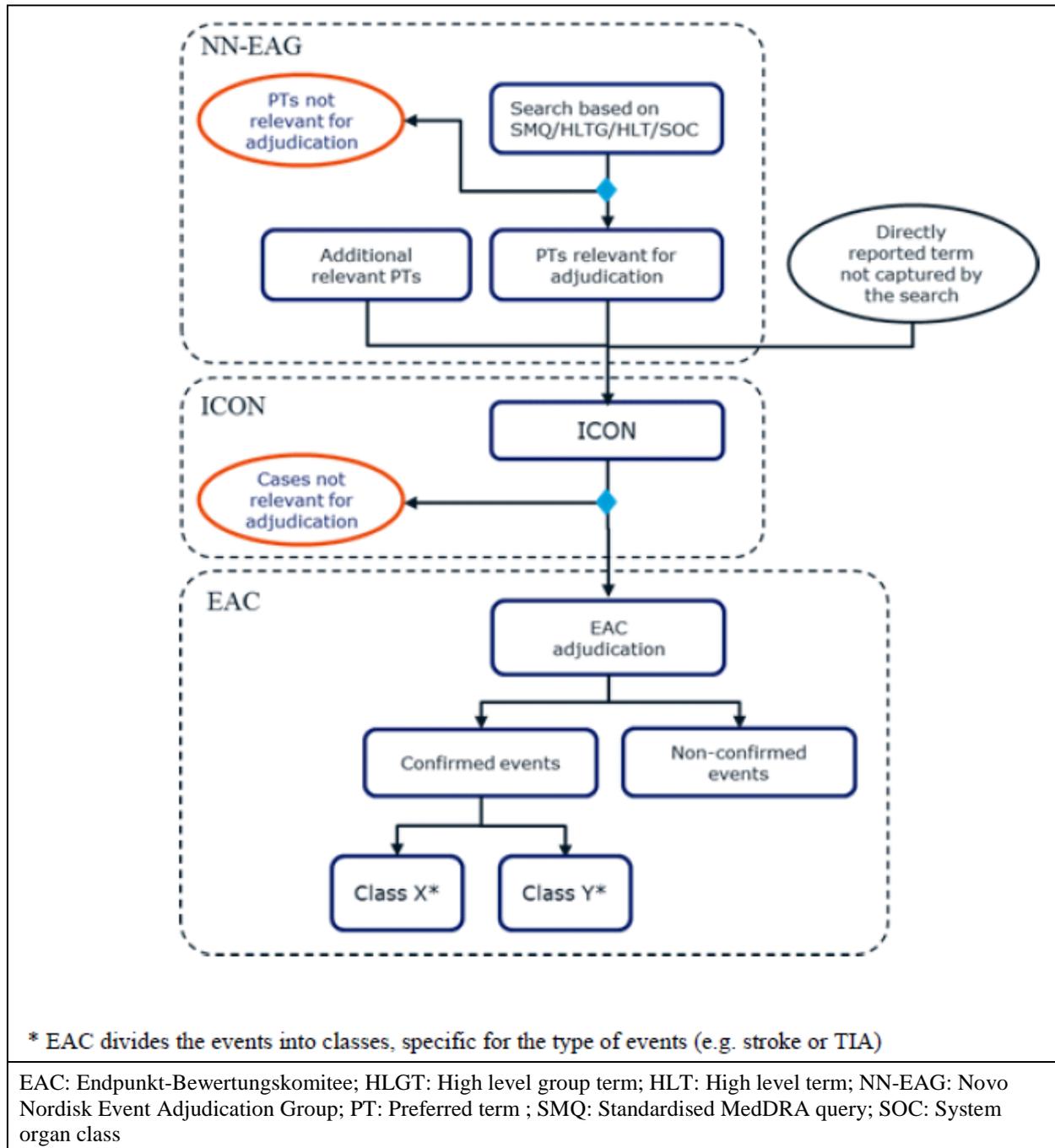


Abbildung 1: Selektion und Adjudizierung von MESI im DUAL-Studienprogramm

Die **Patientenrelevanz und Validität** der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte werden nachfolgend beschrieben. Es wurden nur diejenigen Endpunkte betrachtet, zu denen in den eingeschlossenen Studien Ergebnisse berichtet wurden. Sonstige patientenrelevante Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.2) wurden im Rahmen der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nicht erhoben und wurden daher nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Mortalität:**Gesamtmortalität**

Patientenrelevanz: Dieser Endpunkt wurde vom G-BA im Beratungsgespräch bereits als patientenrelevant bezeichnet [2].

Operationalisierung/Validität: Dieser Endpunkt wurde als Anzahl der Todesfälle (erhoben im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit) operationalisiert. Alle Todesfälle wurden durch ein unabhängiges Komitee beurteilt und entweder als Todesfall auf Grund kardiovaskulärer Ursache oder nicht-kardiovaskulärer Ursache eingestuft. Aufgrund der Operationalisierung unterliegt dieser Endpunkt keiner subjektiven Interpretation und ist daher, auch bei offenem Studiendesign, als valide anzusehen.

Morbidität:**Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)**

Patientenrelevanz: Dieser Endpunkt wurde vom G-BA im Beratungsgespräch bereits als patientenrelevant bezeichnet [2].

Operationalisierung/Validität: Zur Darstellung dieses Endpunkts wurden die Ergebnisse der MESI „Kardiovaskuläre Ereignisse“ („cardiovascular events“) herangezogen (zu MESI siehe 4.2.5.2, Seite 57). Aufgrund der Operationalisierung unterliegt dieser Endpunkt keiner subjektiven Interpretation und ist daher, auch bei offenem Studiendesign, als valide anzusehen.

Störungen der Nierenfunktion

Patientenrelevanz: Dieser Endpunkt wurde vom G-BA im Beratungsgespräch bereits als patientenrelevant bezeichnet (Krankheitsspezifischer Endpunkt „Folgeschäden und Symptome der Erkrankung (wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie)“ [2]. Die separate Darstellung dieser Ereignisse folgt der diesbezüglichen Darstellung in Beschlüssen des G-BA zu Antidiabetika [14, 15]

Operationalisierung/Validität: Zur Darstellung dieses Endpunkts wurden die Ergebnisse der MESI „Veränderte Nierenfunktion“ („Altered renal function“) herangezogen (zu MESI siehe 4.2.5.2, Seite 57). Aufgrund der Operationalisierung unterliegt dieser Endpunkt keiner subjektiven Interpretation und ist daher, auch bei offenem Studiendesign, als valide anzusehen.

Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Patientenrelevanz: Eine unzureichende Blutzuckerkontrolle ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [16-19]. Eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um 1 %-Punkt führt zu einer Reduktion von mikrovaskulären Komplikationen um 37 %, von Myokardinfarkten um 14 % und der Gesamtmortalität um 21 % [18]. Daher ist die Vermeidung hoher Blutzucker-

werte als Risikoreduktion für das Auftreten von Folgekomplikationen als patientenrelevante Maßnahme anzusehen.

Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden. Dieses „individuell vereinbarte Therapieziel“ kann sowohl aus medizinischen als auch aus individuellen Gründen des Patienten vom Zielkorridor abweichen [20].

Niedrige Blutzuckerwerte können jedoch mit einem höheren Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien assoziiert sein [21]. Um Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes sinnvoll interpretieren zu können, ist daher eine gleichzeitige Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien sinnvoll [22, 23].

Operationalisierung/Validität: Die für die Ermittlung des HbA_{1c}-Wertes gesammelten Blutproben wurden mittels standardisierter Methodik untersucht. Aufgrund der Operationalisierung unterliegt dieser Endpunkt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie im Beratungsgespräch [2] vom G-BA empfohlen, wurden zur Erfassung der Lebensqualität sowohl ein generischer Fragebogen (SF-36) als auch ein krankheitsspezifischer Fragebogen (TRIM-D) verwendet.

Lebensqualität mittels SF-36

Patientenrelevanz: Dieser Endpunkt wurde vom G-BA im Beratungsgespräch bereits als patientenrelevant bezeichnet [2].

Operationalisierung/Validität: Der Fragebogen SF-36 ist ein etablierter und validierter Patientenfragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der aus 36 Fragen in den Bereichen psychisches und körperliches Wohlbefinden besteht. Die Domäne psychisches Wohlbefinden gliedert sich in die vier Subscores: Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychische Gesundheit; die Domäne körperliches Wohlbefinden gliedert sich in die vier Subscores: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheit [24]. Die Validität des SF-36-Fragebogens bei der Beurteilung der Belastung von Patienten und beim Vergleich krankheitsspezifischer Orientierungswerte im Vergleich zu Normwerten in der Allgemeinbevölkerung lässt sich anhand von zahlreichen Studien zu unterschiedlichsten Krankheiten nachweisen, darunter auch spezifisch für Patienten mit Diabetes mellitus [25, 26]. Es liegen validierte Übersetzungen des SF-36 in verschiedenen Sprachen vor, die auch in der Studie NN9068-3952 (DUAL V) verwendet wurden. Es wurde die v2 des SF-36 eingesetzt [13].

Lebensqualität mittels TRIM-D

Patientenrelevanz: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde vom G-BA im Beratungsgespräch bereits als patientenrelevant bezeichnet [2]. In der Studie NN9068-3952 (DUAL V) wurde diese mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen „Treatment Related Impact Measure for Diabetes“ (TRIM-D) erfasst.

Operationalisierung/Validität: Der TRIM-D ist ein von der Firma Novo Nordisk erstelltes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Menschen mit Diabetes mellitus und der Patientenzufriedenheit. Der Fragebogen besteht aus einem Gesamtscore (TRIM-D Total) und fünf Domänen (Belastung durch die Therapie, Tägliches Leben, Diabetes Management, Compliance und Psychologische Gesundheit) [27, 28]. Die Validität des TRIM-D-Fragebogens wurde in Studien bestätigt: es zeigte sich eine hohe interne Konsistenz ($\alpha > 0,86$ bzw. $> 0,70$) und Test-Retest-Reliabilität ($> 0,71$) [27, 28]. Die Fragebögen wurden den Studienteilnehmern in einer validierten Übersetzung zur Verfügung gestellt.

Nebenwirkungen

Hypoglykämien

Patientenrelevanz: Dieser Endpunkt wurde vom G-BA im Beratungsgespräch bereits als patientenrelevant bezeichnet [2].

Nicht schwere Hypoglykämien

Nicht schwere Hypoglykämien sind im DUAL-Studienprogramm definiert als dokumentierte Plasmaglucose $< 3,1$ mmol/l (56 mg/dl) sowohl mit Hypoglykämie-typischen Symptomen (symptomatische Hypoglykämien), als auch ohne Hypoglykämie-typische Symptome (asymptomatische Hypoglykämien). Nicht schwere asymptomatische Hypoglykämien sind im Zusammenhang mit dem klinischen Bild der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung patientenrelevant.

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 Blutzucker-Spiegel lediglich „manchmal oder nie“ subjektiv zu bemerken. Das Phänomen der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung betrifft 20-25 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und rund 10 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [29-31]. Eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung erhöht das Risiko für schwere Hypoglykämien um das 3- bis 6-fache [29]. Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientengruppe aus, bei denen Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen [29, 32-36]. Wiederholte Hypoglykämien können die Fähigkeit zur Wahrnehmung von zukünftigen Hypoglykämien beeinträchtigen. Darüber hinaus können die neurohormonellen Gegenregulationen/Antworten auf Hypoglykämien verschleiert werden [37, 38]. Bei dem als HAAF (Hypoglycemia-associated autonomic failure) bekannten Phänomen handelt es sich einerseits um eine Adaptation des sympathoadrenalen

Systems an wiederkehrenden hypoglykämischen Stress [39]. Andererseits stellt der HAAF auch eine maladaptive Reaktion dar [40], da die Störung der Gegenregulierung und die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung das Risiko einer schweren Hypoglykämie mit ihrer Morbidität und potenziellen Mortalität erhöht [31].

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 [41-47]. Dem „dead-in-bed“-Syndrom werden ca. 6 % aller Todesfälle von Patienten mit Diabetes unter 40 Jahren zugeschrieben [48]. So zeichneten kontinuierliche Blutglucosemessungen (CGMS) bei 63 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 47 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht erkannte Hypoglykämien auf, und 74 % aller hypoglykämischen Episoden ereigneten sich während der Nacht; umgekehrt blieben alle während der Nacht aufgezeichneten Hypoglykämien von den Patienten unbemerkt [49]. In einer anderen Studie blieben 83 % der mittels CGMS entdeckten hypoglykämischen Episoden von den Patienten unbemerkt [50].

Zur Patientenrelevanz von Hypoglykämien siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2.2.

Schwere Hypoglykämie

Patientenrelevanz: Dieser Endpunkt wurde vom G-BA im Beratungsgespräch bereits als patientenrelevant bezeichnet [2].

Operationalisierung/Validität: Im vorliegenden Nutzendossier wurden folgende Definitionen für Hypoglykämien verwendet:

- Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition (bestätigte „confirmed“ Hypoglykämien – siehe Tabelle 4-H)
- Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien gemäß Vorgaben von G-BA/IQWiG
- Schwere Hypoglykämien

Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition

Die Definitionen der hypoglykämischen Ereignisse aus dem DUAL-Studienprogramm sind in Tabelle 4-H aufgeführt und in Abbildung 2 grafisch dargestellt.

Tabelle 4-H: Hypoglykämien gemäß Definition im DUAL-Studienprogramm

Hypoglykämie	Operationalisierung
Nicht schwere Hypoglykämien	Dokumentierte Plasmaglucose < 3,1 mmol/l (56 mg/dl) und Hypoglykämie-typische Symptome, die durch den Patienten selbst behandelt werden konnten oder dokumentierte Plasmaglucose < 3,1 mmol/l (56 mg/dl) oder dokumentierte (Voll-) Blutglucose < 2,8 mmol/l (50 mg/dl) ohne Hypoglykämie-typische Symptome
Schwere Hypoglykämien	Hypoglykämie, bei der der Patient Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon bzw. andere Wiederbelebungsmaßnahmen benötigt
Bestätigte („confirmed“) Hypoglykämien	Nicht schwere und schwere Hypoglykämien gemäß Definition im DUAL-Studienprogramm (siehe blaue Markierung in Abbildung 2)

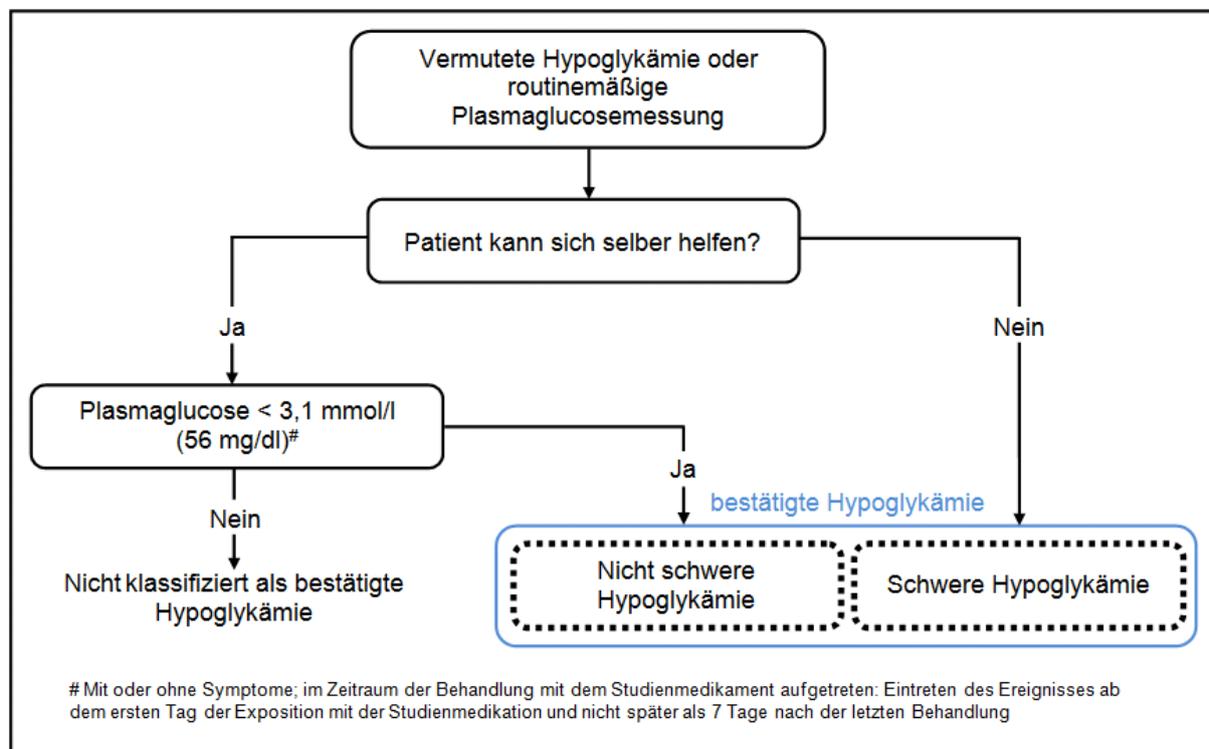


Abbildung 2: Hypoglykämien gemäß Definition im DUAL-Studienprogramm

Bei normaler Physiologie treten hypoglykämische Symptome bei Plasmaglucosewerten unter 3,1 mmol/l (56 mg/dl) auf [51]. Daher wurde dieser Schwellenwert für die Definition der nicht schweren Hypoglykämien übernommen. Der oben genannte Schwellenwert ist niedriger als der in einigen anderen Studien zu Antidiabetika verwendete Schwellenwert von < 70 mg/dl. Hypoglykämien, die auf vergleichbaren Schwellenwerten basierten, wurden in anderen Nutzenbewertungen z. B. [52, 53] in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2, bereits vom G-BA akzeptiert.

In der Nacht aufgetretene Hypoglykämien (0:01-05:59 Uhr, beide Zeitpunkte inklusive) wurden separat mit den gleichen Definitionen wie oben erfasst. Laut einer Untersuchung der GfK [54, 55] verbringen die meisten Patienten die Zeit von 0.01-05:59 Uhr mit Schlafen und nicht mit Essen oder Insulinspritzen. Daher ist die in den DUAL-Studien verwendete Definition der nächtlichen Hypoglykämien valide. Eine zeitraumbezogene Einschränkung diesbezüglich stellt laut IQWiG eine klare Definition dar [22]. Die einheitliche Erfassung der nächtlichen Hypoglykämien anhand der Uhrzeit und nicht anhand der individuellen Zeiten von Schlafengehen und Aufwachen, die sehr unterschiedlich sein können, erlaubt eine standardisierte Analyse der nächtlichen Hypoglykämien.

Die aufgetretenen hypoglykämischen Ereignisse wurden unter Berücksichtigung der mittleren Änderung der HbA_{1c}-Werte zu Studienende in der jeweiligen Behandlungsgruppe interpretiert (Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung von „Hypoglykämien“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“). Die diesbezügliche Bewertung der Ergebnisse orientierte sich am Vorgehen des IQWiG bei der Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga: Zunächst erfolgte die gemeinsame Betrachtung auf Basis der davor dargestellten Ergebnisse zum HbA_{1c}-Wert und zu dem Anteil Patienten mit Hypoglykämien. Sowohl ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim Auftreten von Hypoglykämien bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung als auch ein Unterschied in Bezug auf die langfristige Blutzuckersenkung bei vergleichbarem Auftreten von Hypoglykämien wurden als Vorteil für die jeweilige Behandlung gewertet, wobei die Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien höher bewertet werden [22].

Die Ergebnisse zu bestätigten („confirmed“) Hypoglykämien gemäß DUAL-Studienprogramm werden in den Abschnitten 4.3.1.3.1.7, 4.3.1.3.1.9 und 4.3.1.3.1.11 dargestellt.

Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien gemäß Vorgaben von G-BA/IQWiG

Die für das vorliegende Dossier durchgeführten post-hoc Analysen von hypoglykämischen Ereignissen [56] orientieren sich an der Nutzenbewertung von lang wirksamen Insulinanaloga sowie Dossierbewertungen in der Indikation Diabetes mellitus durch den G-BA und das IQWiG [22, 57-60].

Die sogenannten „nicht schweren bestätigten Hypoglykämien“ wurden in diesen post-hoc Analysen wie folgt definiert: Plasmaglucose < 3,1 mmol/l (56 mg/dl) und das Vorhandensein von hypoglykämischen Symptomen.

Es wurden Ergebnisse zu „nicht schweren bestätigten Hypoglykämien“ gesamt, tagsüber und nächtlich (0:01-05:59 Uhr, beide Zeitpunkte inklusive) separat dargestellt.

Laut G-BA „sollte die Definition einer Hypoglykämie auf Grundlage Hypoglykämie-assoziiertes Symptome zusammen mit einer bestätigenden Blutzuckermessung“ erfolgen [2].

Die hypoglykämischen Ereignisse bei der oben genannten Operationalisierung von „nicht schweren bestätigten Hypoglykämien“ wurden immer durch eine Plasmaglucosemessung be-

stätigt. Der verwendete Schwellenwert von < 56 mg/dl basiert auf Ergebnissen von Zammit und Frier [51]. Dieser Schwellenwert ist niedriger als der in einigen anderen Studien zu Antidiabetika verwendete Schwellenwert von < 70 mg/dl. Hypoglykämien, die auf vergleichbaren Schwellenwerten basiert waren, wurden in anderen Nutzenbewertungen z. B. [52, 53] in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2, bereits vom G-BA akzeptiert.

Daher erlaubt der gewählte Schwellenwert eine valide Aussage über das Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie unter den untersuchten Therapien. Aus den oben genannten Gründen stellt diese zusätzlich bereit gestellte Operationalisierung von Hypoglykämien eine konservative Erfassung von hypoglykämischen Ereignissen dar, die kaum Spielraum für eine subjektive Interpretation - auch bei offenem Studiendesign - lässt und aussagekräftige Ergebnisse zu Hypoglykämien liefert.

Die aufgetretenen hypoglykämischen Ereignisse wurden unter Berücksichtigung der mittleren Änderung der HbA_{1c}-Werte in der jeweiligen Behandlungsgruppe interpretiert (Endpunkte „Gemeinsame Betrachtung von „Hypoglykämien“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“; siehe entsprechender Abschnitt auf S. 66).

Die Ergebnisse zu den nicht schweren bestätigten Hypoglykämien gemäß Vorgaben von G-BA/IQWiG werden in den Abschnitten 4.3.1.3.1.13, 4.3.1.3.1.15 und 4.3.1.3.1.17 dargestellt.

Schwere Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien wurden definiert als Hypoglykämien, bei der der Patient Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon bzw. andere Wiederbelebungsmaßnahmen benötigt. Dies entspricht der Definition der American Diabetes Association (ADA) [61]. Die Fremdhilfe war dabei nicht auf medizinische Fremdhilfe beschränkt, so dass eine Überschätzung der hier dargestellten Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien nicht ausgeschlossen werden kann. Da schwere Hypoglykämien in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nur selten auftraten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.19), ist von keiner relevanten Verzerrung der Ergebnisse auszugehen.

Änderung des Körpergewichts

Patientenrelevanz: Eine Änderung des Körpergewichts ist patientenrelevant, weil eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen oder adipösen Menschen mit einer Verringerung von Morbidität (bzgl. Schlafapnoe-Syndrom, Urininkontinenz und Depression), kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Mortalität bei adipösen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert ist. Eine Gewichtsreduktion steht in engem Zusammenhang mit der Lebensqualität der Patienten, da eine mögliche Gewichtszunahme unter einer antidiabetischen Therapie für den Patienten physisch und psychisch belastend sein kann und einen vergleichbaren Stellenwert wie die Blutzuckerkontrolle für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hat. Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Änderung des Körpergewichts“ zeigt sich auch in der Leitlinie des National Health and Medical Research Council in Australien. Hier werden die Evidenz zu Gesund-

heitsrisiken, die mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert sind, sowie die Evidenz zu den Vorteilen, die mit einer Gewichtsreduktion verbundenen sind, zusammengefasst [62]. Die in dieser Leitlinie aufgeführte aktuelle medizinische Evidenz spiegelt die mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziierten erhöhten Gesundheitsrisiken, z. B. im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen (Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck), gastrointestinaler Erkrankungen (Erkrankungen der Gallenblase, gastroösophageale Refluxkrankheit, hepatische, biliäre und pankreatische Erkrankungen, Darm- und Ösophagusadenokarzinom), Gallenblasen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs) oder auch muskuloskelettaler Erkrankungen (Osteoarthritis, Bandscheibenvorfälle, Kreuzschmerzen, Weichteilkomplikationen, z. B. an Sehnen, Bindegewebe oder Knorpel, Mobilitätseinschränkungen), wieder.

Zur Patientenrelevanz der Änderung des Körpergewichts siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2.2.

Operationalisierung/Validität: Dieser Endpunkt wurde als Differenz des Körpergewichts zu Studienbeginn vs. Studienende erhoben. Das Körpergewicht (in Kilogramm, eine Dezimalstelle) wurde ohne Schuhe und nur mit leichter Bekleidung gemessen. Aufgrund der objektiven Messung unterliegt dieser Endpunkt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme

Patientenrelevanz: Es handelt sich hierbei um einen kombinierten Endpunkt, daher gelten an dieser Stelle die entsprechenden Angaben der Endpunkte „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“, „Änderung des Körpergewichts“ und „Hypoglykämien“ (gemäß DUAL-Studien-Definition). Das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle sowie die Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme sollen laut nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) als Ziele einer antidiabetischen Therapie angestrebt werden [20]. Viele gängige antidiabetische Therapien stellen unter Berücksichtigung dieser Ziele lediglich eine Kompromisslösung dar, da bspw. unter einer Sulfonylharnstofftherapie oder alleinigen Insulintherapie zwar eine gute Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann, diese aber häufig mit Hypoglykämien und/oder einer Gewichtszunahme einhergeht. Das Erreichen der drei oben genannten Ziele stellt laut NVL eine patientenrelevante Zielgröße dar (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2.2).

Operationalisierung/Validität: Es handelt sich hierbei um einen kombinierten Endpunkt, daher gelten an dieser Stelle die entsprechenden Angaben der Endpunkte „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“, „Änderung des Körpergewichts“ und „Hypoglykämien“ (gemäß DUAL-Studien-Definition). Es wird der Anteil Patienten dargestellt, die zum Studienende einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreicht haben und bei denen weder bestätigte Hypoglykämien auftraten (gemäß DUAL-Studien-Definition, siehe Tabelle 4-H) noch eine Gewichtszunahme zu verzeichnen war. Die Ergebnisse der HbA_{1c}-Responder-Analysen entstammen einer post-hoc Analyse und sind dem Nutzendossier in Modul 5 beigefügt [63].

Weitere „Unerwünschte Ereignisse“ außer Hypoglykämien

Patientenrelevanz: Dieser Endpunkt wurde vom G-BA im Beratungsgespräch bereits als patientenrelevant bezeichnet [2].

Operationalisierung/Validität: Jegliches unerwünschte medizinische Ereignis (von den ersten studienrelevanten Aktivitäten nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der Follow-Up-Phase) eines Studienteilnehmers wurde unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung als ein UE definiert.

Ein UE konnte somit jedes ungünstige bzw. unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines unregelmäßigen Laborbefundes), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitgleich mit der Anwendung eines Arzneimittels auftraten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und dem Auftreten des Symptoms bestand. Eine Verschlechterung der Begleiterkrankungen wurde als UE dokumentiert. Eine Verschlechterung des bestehenden UE wurde mithilfe eines separaten UE-Formulars dokumentiert. Das Ausmaß bzw. die Schwere des UE wurde erneut bewertet.

Als UE wurden auch unregelmäßige klinisch signifikante Laboregebnisse dokumentiert, die auf eine Erkrankung bzw. auf Organtoxizität hinwiesen und so stark ausgeprägt waren, dass sie ein aktives Handeln (wie z. B. Dosisanpassung, Absetzen des Studienpräparates, häufigere Follow-Up-Untersuchungen oder zusätzliche Diagnostik) erforderten.

Alle UE wurden nach MedDRA durch das medizinisch qualifizierte Studienpersonal kodiert. Schwerwiegende UE wurden zusätzlich durch die Abteilung Global Safety von Novo Nordisk erneut kodiert bzw. bestätigt.

Jedes Ereignis, auf das einer der folgenden Punkte zutraf, wurde als SUE definiert:

- Tod
- lebensbedrohliche Situation
- Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- bleibende oder schwerwiegende Behinderung / Invalidität
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler
- medizinisches Ereignis, das weder Tod oder Hospitalisierung zur Folge hatte noch lebensbedrohlich war, aber (nach Einschätzung des behandelnden Arztes) den Patienten gefährden konnte und eine Behandlung erforderlich machte, um eines der oben erwähnten Ereignisse zu verhindern.

Da für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund UE“ definitionsgemäß bei dem Patienten ein UE aufgetreten sein musste, gelten für diesen Endpunkt die entsprechenden obigen Anga-

ben zu UE. Die Gründe, die bei einem Patienten zum Therapieabbruch führten, wurden in der Studie erfasst.

Die Fokussierung auf die „UE von besonderem Interesse“ ergab sich aus denjenigen Warnhinweisen der Fachinformationen von Insulin degludec/Liraglutid [1], Insulin degludec [64] und Liraglutid [65], aus denen sich patientenrelevante Endpunkte ableiten ließen. Sofern zur Darstellung der „UE von besonderem Interesse“ Daten aus MESI abgeleitet werden konnten, wurden diese herangezogen. Ständen hierfür keine relevanten MESI zur Verfügung, wurden die Studienberichte manuell nach MedDRA preferred terms durchsucht.

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Kontinuierliche Endpunkte

Änderung des HbA_{1c}-Wertes, Änderung des Körpergewichts, Lebensqualität mittels SF-36, Lebensqualität mittels TRIM-D

Die Änderung der oben genannten Endpunkte wurde über den Vergleich der Mittelwertdifferenzen unter Insulin deludec/Liraglutid und Insulin degludec bzw. Insulin glargin dargestellt. Dieser Vergleich wurde anhand einer parametrischen Kovarianzanalyse (ANCOVA)-Modells wie folgt adjustiert:

- NN9068-3697 (DUAL I): Behandlung, Land, HbA_{1c}-Stratum zu Studienbeginn, Teilnahme an der Substudie und vorangegangene OAD-Medikation als fixe Effekte und Wert zu Studienbeginn als Kovariate
- NN9068-3912 (DUAL II): Behandlung, Land und vorangegangene antidiabetische Medikation als fixe Effekte und Wert zu Studienbeginn als Kovariate
- NN9068-3952 (DUAL V): Behandlung und Region als fixe Effekte und Wert zu Studienbeginn als Kovariate

Fehlende Werte wurden mit der *last observation carried forward* (LOCF)-Methode fortgeschrieben. Alle post-hoc Analysen wurden basierend auf dem FAS berechnet.

Das parametrische ANCOVA Modell besitzt eine höhere Präzision gegenüber einem „nicht-parametrischen“ Effektmaß wie z. B. Hedges' g und ist zudem korrigiert auf potenzielle Einflüsse von Kovariablen (Verzerrungen). Diese entstehen bei einer zufälligen Ungleichverteilung der Kovariablen zwischen den Behandlungsgruppen, da die Patienten nicht nach diesen Kovariablen stratifiziert randomisiert wurden (z. B. zufällig höherer mittlerer Ausgangs-HbA_{1c}-Wert in einer Behandlungsgruppe).

Dichotome Endpunkte

Hypoglykämien

Zur Interpretation der Ergebnisse der Hypoglykämien wurden unter anderem Rate Ratios aus einer negativ binomialen Regression mit Log Link-Funktion und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset verwendet und wie folgt adjustiert:

- NN9068-3697 (DUAL I): Behandlungsarm, vorangegangene orale antidiabetische Medikation, HbA_{1c}-Stratum zu Studienbeginn, Teilnahme an der Substudie und Region als fixe Effekte
- NN9068-3912 (DUAL II): Behandlungsarm, Region und vorangegangene antidiabetische Medikation als fixe Effekte
- NN9068-3952 (DUAL V): Behandlungsarm und Region als fixe Effekte

Alle post-hoc Analysen wurden basierend auf dem FAS berechnet. Es wurden zweiseitige p-Werte berechnet.

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 die Rate Ratio (Rate der Ereignisse = Anzahl pro 100 Patientenjahre) ausgedrückt.

Um der Dossiervorlage zu entsprechen, wurden Analysen zu Odds Ratios, relativen Risiken und absoluter Risikoreduktion durchgeführt.

Dazu wurden Regressionsmodelle verwendet, die wie folgt adjustiert wurden:

- NN9068-3697 (DUAL I): Behandlungsarm, vorangegangene orale antidiabetische Medikation, HbA_{1c}-Stratum zu Studienbeginn, Teilnahme an der Substudie und Region als fixe Effekte
- NN9068-3912 (DUAL II): Behandlungsarm, Region und vorangegangene antidiabetische Medikation als fixe Effekte
- NN9068-3952 (DUAL V): Behandlungsarm und Region als fixe Effekte

Ergänzend wurden Odds Ratios, relative Risiken und absolute Risikoreduktion adjustiert für den HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn (als Kovariate) dargestellt. Alle post-hoc Analysen wurden basierend auf dem FAS berechnet.

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 die absoluten Risikoreduktionen.

Voraussetzung für die Berechnung des Odds Ratio, des relativen Risiko und der absoluten Risikoreduktion in einem parametrischen Modell war die Erfüllung der Konvergenzkriterien der relativen Hesse-Matrix. Bei der Berechnung der Odds Ratios werden die Konvergenzkriterien öfter erfüllt als bei der Berechnung der relativen Risiken und der absoluten Risikoreduktionen, da der Parameterraum mit einer *Logit-Link* Funktion unlimitiert ist. Erwartungsgemäß werden in manchen Fällen die Modelle zur Berechnung der Odds Ratios, der relativen Risiken und der absoluten Risikoreduktionen nicht konvergieren. Wenn die Konvergenzkriterien aufgrund der Datenverteilung nicht erfüllt waren, wurden *crude* (= unadjustierte) Odds Ratios, relative Risiken bzw. absolute Risikoreduktionen berechnet und entsprechend gekennzeichnet. Diese unadjustierten Effektmaße haben allerdings die Limitation, verzerrt sein zu können.

Weitere dichotome Endpunkte

Zur Interpretation der Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse wurden jeweils die deskriptiven Werte (Anteil der Patienten mit Ereignis) herangezogen. Es wurden zusätzlich Analysen zu Odds Ratios, relativen Risiken und absoluter Risikoreduktion basierend auf logistischen Regressionsmodellen durchgeführt (analog zu den Regressionsmodellen oben). Wenn die Konvergenzkriterien aufgrund der Datenverteilung nicht erfüllt waren, wurden *crude* (=unadjustierte) Odds Ratios, relative Risiken bzw. absolute Risikoreduktionen berechnet und entsprechend gekennzeichnet. Diese unadjustierten Effektmaße haben allerdings die Limitation, verzerrt sein zu können.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁶ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

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

Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

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

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da die in Frage kommenden Studien hierfür nicht geeignet sind. Dies wird nachfolgend für beide Teilanwendungsgebiete von Insulin degludec/Liraglutid begründet.

Teilanwendungsgebiet A1

Die für eine Meta-Analyse zunächst in Frage kommenden Studien sind NN9068-3697 (DUAL I) und NN9068-3951 (DUAL IV). Beide Studien haben Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter 1-2 OAD eingeschlossen. Die Studienmedikation (Insulin degludec/Liraglutid bzw. Kontrolltherapie) wurde zusätzlich zur vorangegangenen OAD-Therapie verabreicht.

Allerdings eignen sich die Studien nicht für eine Meta-Analyse, da in den Studien NN9068-3697 (DUAL I) bzw. NN9068-3951 (DUAL IV) unterschiedliche Komparatoren eingesetzt wurden (Insulin degludec und Liraglutid bzw. Placebo, siehe Tabelle 4-I).

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Zudem unterscheiden sich die vorangegangenen OAD-Therapien/Begleitmedikationen der Studien NN9068-3697 (DUAL I) und NN9068-3951 (DUAL IV) vor allem hinsichtlich ihrer blutzuckersenkenden Wirkung und hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils maßgeblich voneinander (siehe Tabelle 4-I).

Tabelle 4-I: Vorangegangene OAD-Therapie der DUAL-Studien im Teilanwendungsgebiet A1 im Vergleich

Studie im Teilanwendungsgebiet A1	Durchgeführter Vergleich	Vorangegangene OAD-Therapie / Begleitmedikation
NN9068-3697 (DUAL I)	Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec vs. Liraglutid	Metformin (83 %) Metformin + Pioglitazon (17 %)
NN9068-3951 (DUAL IV)	Insulin degludec/Liraglutid vs. Plazebo	Sulfonylharnstoff (11 %) Sulfonylharnstoff + Metformin (89 %)
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; OAD: Orale Antidiabetika		

Aus den oben genannten Gründen wurde keine Meta-Analyse im Teilanwendungsgebiet A1 durchgeführt. Die Studie NN9068-3697 (DUAL I) wurde zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studie NN9068-3951 (DUAL IV) käme aufgrund des Vergleichsarms für einen indirekten Vergleich in Frage. Allerdings wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet (siehe hierzu Abschnitt 4.2.5.6).

Teilanwendungsgebiet A2

Die für eine Meta-Analyse zunächst in Frage kommenden Studien sind NN9068-3912 (DUAL II) und NN9068-3952 (DUAL V). Beide Studien haben Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Basalinsulintherapie in Kombination mit OAD eingeschlossen. Die Studienmedikation (Insulin degludec/Liraglutid bzw. Kontrolltherapie) wurde zusätzlich zur vorangegangenen OAD-Therapie verabreicht.

Allerdings zeigen relevante Patientencharakteristika der Studien NN9068-3912 (DUAL II) und NN9068-3952 (DUAL V) bedeutsame Unterschiede (siehe Tabelle 4-J).

Tabelle 4-J: Ausgewählte Patientencharakteristika der DUAL-Studien im Teilanwendungsgebiet A2 im Vergleich (Insulin degludec/Liraglutid-Studienarm)

Patientencharakteristikum zu Studienbeginn (Mittelwerte)	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
HbA _{1c}	8,7 %	8,4 %
Nüchternplasmaglucose	9,7 mmol/l	8,9 mmol/l
Körpergewicht	95,4 kg	88,3 kg
Krankheitsdauer	10,30 Jahre	11,64 Jahre
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin		

Zudem liegen wesentliche Unterschiede bei der Verteilung der Vortherapien zwischen den Studien NN9068-3912 (DUAL II) und NN9068-3952 (DUAL V) vor. So hatte mehr als die Hälfte der in die Studie NN9068-3912 (DUAL II) eingeschlossenen Patienten eine andere Vortherapie erhalten als Patienten der Studie NN9068-3952 (DUAL V) (siehe Tabelle 4-K).

Tabelle 4-K: Vorgegangene Therapie der DUAL-Studien im Teilanwendungsgebiet A2 im Vergleich

Studie im Teilanwendungsgebiet A2	Vorgegangene Therapie / Begleitmedikation (Häufigkeit zu Studienbeginn, Gesamtstudienpopulation)
NN9068-3912 (DUAL II)	Basalinsulin + Metformin (48 %) Basalinsulin + Metformin + Sulfonylharnstoffe / Glinide (52 %)
NN9068-3952 (DUAL V)	Insulin glargin + Metformin (100 %)
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; OAD: Orale Antidiabetika	

Diese Unterschiede zwischen der Studie NN9068-3912 (DUAL II) und NN9068-3952 (DUAL V) bezüglich Patientenpopulation führen dazu, dass diese Studien für eine Meta-Analyse nicht ausreichend vergleichbar sind. Daher wurde auf die Durchführung einer Meta-Analyse für dieses Teilanwendungsgebiet verzichtet. Beide Studien wurden daher separat für die Bewertung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet A2 herangezogen.

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.

Im Rahmen des DUAL-Studienprogramms wurden Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ durchgeführt. Diese beziehen sich hauptsächlich auf andere Studienpopulationen (z. B. Per Protokoll, Completers). In Anbetracht der Anforderungen an die hier durchgeführte Nutzenbewertung, v.a. bezüglich patientenrelevanter Endpunkte, wurde auf die ausführliche Ergebnispräsentation dieser Sensitivitätsanalysen verzichtet.

Zudem waren die DUAL-Studien ausschließlich auf den primären Studienendpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ gepowert, weshalb keine nachträglichen Sensitivitätsanalysen für andere Endpunkte durchgeführt wurden.

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.

In den in dieser Nutzenbewertung betrachteten Studien zu Insulin degludec/Liraglutid waren keine zu analysierenden Subgruppenmerkmale bzw. Subgruppenanalysen vorab definiert bzw. geplant.

In dem vorliegenden Nutzendossier werden die von der EMA im Zulassungsprozess geforderten und von Novo Nordisk in der Folge durchgeführten Subgruppenanalysen bezüglich des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ dargestellt.

Zusätzlich wurden für diese Nutzenbewertung post-hoc weitere Subgruppenanalysen zu den anderen in das Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt [56]. Sollten keine oder nur sehr geringe Ergebnisraten vorliegen, wurde auf die Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet, da sich keine verwertbaren Aussagen aus solchen Subgruppenanalysen ableiten lassen.

Die Ergebnisse der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurden bezüglich folgender potenzieller Effektmodifikatoren untersucht:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Alter (≥ 18 - < 65 Jahre, ≥ 65 - ≤ 75 Jahre, ≥ 65 Jahre - ≥ 75 Jahre)
- Rasse (Weiß, Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch, Asiatisch Indisch⁹, Asiatisch nicht-Indisch⁹, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas¹⁰, Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner¹⁰, Andere)
- Ethnie (Hispanisch oder lateinamerikanisch, Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch)
- BMI (≥ 0 - < 25 kg/m²¹¹, ≥ 25 - < 30 kg/m², ≥ 30 - < 35 kg/m², ≥ 35 kg/m²)
- Diabetesdauer (< 10 Jahre, ≥ 10 Jahre)
- Vorangegangene antidiabetische Medikation (je nach eingeschlossener Studie)
- Insulindosierung zu Studienbeginn (≤ 30 E, > 30 E¹²)

Der Trennpunkt bezüglich BMI (5-er Schritte ab 25 kg/m²) entspricht den Angaben der WHO zur diesbezüglichen Klassifizierung Erwachsener [66].

Der Trennpunkt bezüglich Alter orientiert sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [67].

⁹ In Studie NN9068-3952 (DUAL V) wurde nur das Merkmal „Asiatisch“ ausgewertet.

¹⁰ In Studie NN9068-3952 (DUAL V) nicht erhoben.

¹¹ Gilt nicht für Studie NN9068-3912 (DUAL II), da für diese Studie das Einschlusskriterium BMI ≥ 27 kg/m² galt (siehe Tabelle 4-5)

¹² Gilt nicht für Studie NN9068-3697 (DUAL I) bzw. NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Die für die Subgruppenanalysen eingesetzten statistischen Modelle (Interaktionsterme aus Regressionsanalysen) basieren auf denjenigen Modellen, die bereits in Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70) beschrieben wurden. Die Modelle enthalten zusätzlich die fixen Faktoren „Subgruppenmerkmal“ sowie „Interaktionsterm aus Behandlungsarm und jeweiligem Subgruppenmerkmal“. Es wurden zweiseitige p-Werte berechnet.

Die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen erfolgte in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des IQWiG [7]: Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis wurde als Beleg unterschiedlicher Effekte, ein zum Niveau $\alpha = 0,20$ signifikantes Ergebnis wurde als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen gewertet.

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 [56].

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 möglich¹³. 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“¹⁴, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁵ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁶, 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 ist¹⁷.

¹³ 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.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁶ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁷ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁸.

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 Programm-codes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden. Dies wird nachfolgend begründet:

Im Teilanwendungsgebiet A1 liegen laut Studienliste des pharmazeutischen Unternehmers (Tabelle 4-1) zwei relevante Studien vor (NN9068-3697 (DUAL I) und NN9068-3951 (DUAL IV)). Von diesen beiden Studien käme die Plazebo-kontrollierte Studie NN9068-3951 (DUAL IV) für einen indirekten Vergleich in Betracht. Jedoch liegen mit der Studie NN9068-3697 (DUAL I) bereits Ergebnisse vor, die für die Bewertung von Insulin degludec/Liraglutid in diesem Teilanwendungsgebiet geeignet sind. Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich unter Verwendung der Studie NN9068-3951 (DUAL IV) hätten einen niedrigeren

¹⁸ 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.

Evidenzgrad. Da anzunehmen ist, dass Ergebnisse hohen Evidenzgrades (direkt vergleichende RCT), nicht in für die frühe Nutzenbewertung relevanter Weise durch Evidenz niedrigeren Evidenzgrads (indirekter Vergleich) bestätigt oder unterstützt werden können, wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet. Dieses Vorgehen steht im Einklang mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA, wonach indirekte Vergleiche vorgelegt werden können, sofern keine klinischen Studien zum direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen [68]. Dies ist mit der Studie NN9068-3697 (DUAL I) jedoch gegeben, weshalb die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs unter Verwendung der Studie NN9068-3951 (DUAL IV) nicht gegeben ist.

Zudem erachtet Novo Nordisk es als kaum möglich, Studien zu identifizieren, die als ausreichend vergleichbar mit der für einen indirekten Vergleich in Frage kommenden Studie NN9068-3951 (DUAL IV) gelten können. Als herausfordernd sind diesbezüglich die Aspekte „Patientencharakteristika“ und „Studiendesign“, v.a. hinsichtlich der Titration der Studienmedikation oder der Operationalisierung der Endpunkte, insbesondere Hypoglykämien, zu nennen. Diese Ansicht hat sich in bisherigen Nutzenbewertungen mit einem indirekten Vergleich, v.a. in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2, bestätigt. In Anbetracht der unangemessen hohen methodischen Anforderungen an indirekte Vergleiche, insbesondere in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2, und basierend auf den hierzu vorliegenden Erfahrungen in der frühen Nutzenbewertung, verzichtet Novo Nordisk auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs.

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 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungsstu- die (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Exten- sion)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen Hauptstudie + 26 Wochen Extension	Insulin degludec/Liraglutid + MET +/- Pioglitazon Insulin degludec + MET +/- Pioglitazon Liraglutid + MET +/- Pioglitazon Die Therapie wurde in der Extensionphase entsprechend fortgesetzt.
NN9068-3912 (DUAL II)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec/Liraglutid + MET Insulin degludec + MET
NN9068-3951 (DUAL IV)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Insulin degludec/Liraglutid + SU +/- MET Plazebo + SU +/- MET
NN9068-3952 (DUAL V)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen (+ 26 Wochen Extension, siehe NN9068- 4119)	Insulin degludec/Liraglutid + MET Insulin glargin + MET
NN9068-4056 (DUAL VI)	nein	ja	laufend	32 Wochen	Insulin degludec/Liraglutid + MET +/- Pioglitazon (1-mal wö- chentliche Titration) Insulin degludec/Liraglutid + MET +/- Pioglitazon (2-mal wö- chentliche Titration)
NN9068-4119 (DUAL Intens)	nein	ja	laufend	26 Wochen	Insulin degludec/Liraglutid + MET Insulin degludec/Liraglutid + MET + Insulin Aspart
MET: Metformin; SU: Sulfonylharnstoff					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 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 Information in Tabelle 4-1 haben den Stand 02.03.2015.

Die Ergebnisse der Studie NN9068-3697 werden für die Hauptstudie und für die Gesamtdauer der Studie (Hauptstudie, inkl. Extensionphase, insgesamt 52 Wochen) im Dossier getrennt dargestellt.

Zusätzlich zu den in Tabelle 4-1 genannten Studien mit der Fixkombination Insulin degludec/Liraglutid liegen Studien mit einer „freien“ Kombination der Wirkstoffe Insulin degludec und Liraglutid vor. Diese Studien (NN1250-3944 und NN1250-3948) wurden nicht in Tabelle 4-1 aufgeführt, da die dort verabreichte Kombinationstherapie nicht mit der Fixkombination aus Insulin degludec und Liraglutid vergleichbar ist. Das zu bewertende Arzneimittel stellt eine sog. „Fixed-Ratio-Kombination“ dar, bei der die Dosierung in „Dosissschritten“ gemessen wird. Ein Dosissschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid [1]. Hierdurch werden in den DUAL-Studien Dosierungen von Liraglutid erzielt, die jeweils ein Vielfaches von 0,036 mg Liraglutid darstellen, wohingegen für Liraglutid als Einzelsubstanz in den Studien zur freien Kombination von Liraglutid und Insulin degludec (NN1250-3944 und NN1250-3948) nur in den Dosierungen 0,6 mg, 1,2 mg und 1,8 mg verabreicht wurde.

Für einen etwaigen Einschluss von Studien mit einer freien Kombination in diese Nutzenbewertung ist entscheidend, dass die in diesen Studien gegebenen Dosierungen durch die Fixkombination dargestellt werden können [69]. Dies kann durch die fixe Liraglutid-Dosierung (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg) bei den in Frage kommenden Studien im Vergleich zur „variablen“ Liraglutid-Dosierung (0,036 mg pro Dosissschritt) in den DUAL-Studien nicht abgebildet werden. Weiterhin besteht eine nachgewiesene Dosis-Wirkungs-Relation von Liraglutid [70], so dass bei oben beschriebenen Unterschieden bzgl. der Liraglutid-Dosierung gleichermaßen unterschiedliche Ergebnisse z. B. für die Reduktion der Blutzuckerwerte zu erwarten sind.

Die Studien NN1250-3944 und NN1250-3948 sind daher als nicht vergleichbar mit Studien der Fixed-Ratio-Kombination von Insulin degludec/Liraglutid anzusehen und werden folglich nicht in Tabelle 4-1 aufgeführt, sind dem Modul 5 jedoch bei den Studienberichten beigelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN9068-3951 (DUAL IV)	Einschlussgrund E3 (Vergleichstherapie) nicht erfüllt.
NN9068-4056 (DUAL VI)	Ausschlussgrund A3 (kein Studienbericht verfügbar) erfüllt. Die Studie wird derzeit noch durchgeführt. Es liegen noch keine relevanten Ergebnisse vor.
NN9068-4119 (DUAL Intens)	Ausschlussgrund A3 (kein Studienbericht verfügbar) erfüllt. Die Studie wird derzeit noch durchgeführt. Es liegen noch keine relevanten Ergebnisse vor.

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-A.

[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.

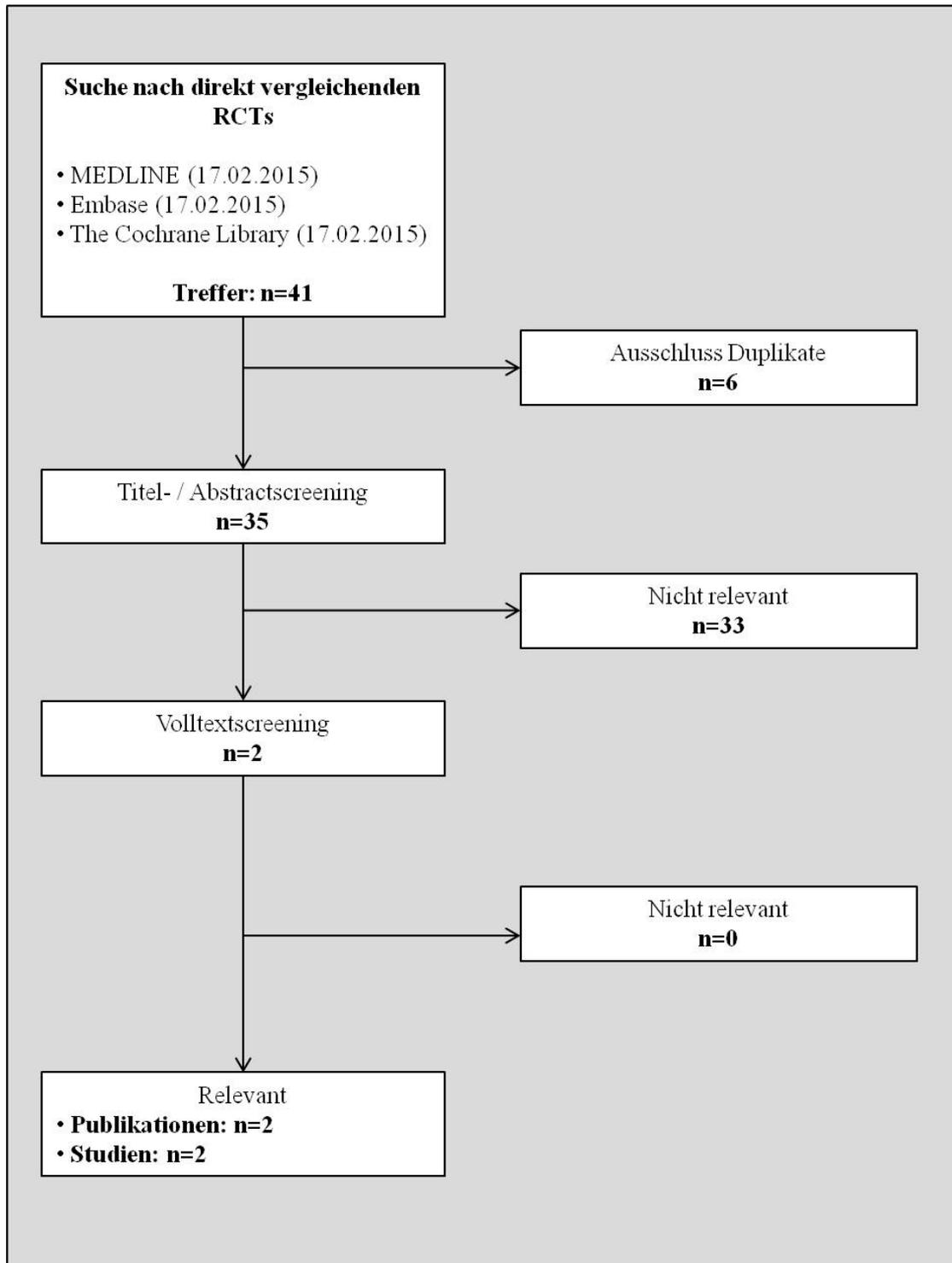


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die

Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) 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 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identifi- ziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abge- brochen/ lau- fend)
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	clinicaltrials.gov Register- eintrag [71] ICTRP WHO Registerein- trag [72] EU Clinical Trials Register- eintrag [73] PharmNet.Bund Registerein- trag [74]	ja	ja	abgeschlossen
NN9068-3912 (DUAL II)	clinicaltrials.gov Register- eintrag [75] ICTRP WHO Registerein- trag [76] EU Clinical Trials Register- eintrag [77]	ja	ja	abgeschlossen
NN9068-3952 (DUAL V)	clinicaltrials.gov Register- eintrag [78] ICTRP WHO Registerein- trag [79] EU Clinical Trials Register- eintrag [80]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. DUAL: DUAL Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes				

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

Die Information in Tabelle 4-3 haben den Stand 26.02.2015 (Zuletzt durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B)

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	ja	ja	nein	ja [11, 12]	ja [71-74]	ja [81]
NN9068-3912 (DUAL II)	ja	ja	nein	ja [10]	ja [75-77]	ja [82]
NN9068-3952 (DUAL V)	nein	ja	nein	ja [13]	ja [78-80]	nein

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NN9068-3697 (DUAL I) NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	RCT, drei parallele Studienarme, offen, multizentrisch, multinational, Treat-to-target-Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen und einer Extension-Phase bis 52 Wochen	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Fähigkeit und Zustimmung zur Durchführung von Plasmaglucoeselbstmessungen, zum Führen eines Diabetestagebuchs und zur Nutzung eines vorgefüllten Pens oder des FlexPens® im Alter ab 18 Jahren mit unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10\%$) und einem $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$, die mindestens 90 Tage vor dem Screening mit 1-2 OAD bei einer stabilen Tagesdosis (entweder Metformin $[\geq 1.500 \text{ mg}$ oder maximal verträgliche Dosierung] oder Metformin $[\geq 1.500 \text{ mg}$ oder maximal verträgliche	IDegLira (n = 834) IDeg (n = 414) Lira (n = 415) Begleitmedikation: Fortsetzung der Therapie mit Metformin bzw. mit Metformin + Pioglitazon während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung wie vor der Studie	Hauptstudie: Behandlung: 26 Wochen Nachbeobachtungsphase (betraf nur die Patienten, die an der Extension-Studie nicht teilgenommen haben): 1 Woche Extension: Behandlung: 26 Wochen	Ort der Durchführung: 271 Studienzentren in 19 Ländern: Australien (7), Kanada (14), Finnland (5), Deutschland (12), Ungarn (6), Indien (23), Irland (2), Italien (6), Malaysia (5), Mexiko (2), Russland (11), Singapur (3), Slowakei (5), Südafrika (13), Spanien (8), Taiwan (3), Thailand (4), Vereinigtes Königreich (16) und USA (126). Zeitraum der Durchführung: 23.05.2011 - 24.05.2012	Primärer Endpunkt*: HbA1c-Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 und 52 Sekundäre Endpunkte*: Gewichtsveränderung von Studienbeginn zu Woche 26 und 52 Anzahl der HbA1c-Responder zu Woche 26 und 52 Sicherheit*: Auftreten und Intensität von UE (z. B. Hypoglykämien)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verbblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
		Dosierung] + Pioglitazon [≥ 30 mg]) behandelt worden sind				
NN9068-3912 (DUAL II)	RCT, zwei parallele Studienarme, doppelblind, multizentrisch, multinational, Treat-to-target-Studie	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter ab 18 Jahren mit Fähigkeit und Zustimmung zur Durchführung von Plasmaglucoeselbstmessungen, zum Führen eines Diabetestagebuchs und zur Nutzung eines FlexPens [®] mit unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7,5\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10\%$) und einem BMI ≥ 27 kg/m ² , die mindestens 90 Tage vor dem Screening-Termin mit: Basalinsulin z. B.* Insulin glargin, Insulin detemir, NPH-Insulin in Kombination mit i. Metformin (≥ 1.500 mg oder maximal verträgliche	IDegLira (n = 207) IDeg (n = 206) Begleitmedikation: Fortsetzung der Metformin-Therapie während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung wie vor der Studie	Behandlung: 26 Wochen Nachbeobachtungsphase: 1 Woche	Ort der Durchführung: 64 Studienzentren in 7 Ländern: Bulgarien (6), Schweiz (2), Dänemark (3), Ungarn (3), Indien (6), Slowenien (3), USA (41). Zeitraum der Durchführung: 23.05.2011 - 24.05.2012	Primärer Endpunkt: HbA _{1c} -Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 Sekundäre Endpunkte: Anzahl der HbA _{1c} -Responder zu Woche 26 Gewichtsveränderung von Studienbeginn zu Woche 26 Sicherheit: Auftreten und Intensität von UE (z. B. Hypoglykämien)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verbblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Dosierung) oder ii. Metformin (≥ 1.500 mg oder maximal verträgliche Dosierung) + SU (≥ 50 % der maximal zugelassenen Dosierung gemäß dem lokalen Label) oder iii. Metformin (≥ 1.500 mg oder maximal verträgliche Dosierung) + Glinide (≥ 50 % der maximal zugelassenen Dosierung gemäß dem lokalen Label) behandelt worden sind *Gesamttages-dosis von Insulin i. H. v. 20-40 I.E. ± 10 % während der 90 Tage vor dem Screening				
NN9068-3952 (DUAL V)	RCT, zwei parallele Studienarme, multinational, multizentrisch, offen, Treat-to-target-Studie	Mit Insulin glargin vorbehandelte erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Fähigkeit und Zustimmung zur Durchführung von	IDegLira (n = 278) Insulin glargin (n = 279) Begleitmedikation der beiden Studienarme: Fortsetzung der The-	Behandlung 26 Wochen Nachbeobachtung 1Woche	Ort der Durchführung: 94 Zentren in 10 Ländern: Argentinien (5), Australien (6), Griechenland (6), Ungarn	Primärer Endpunkt: HbA _{1c} -Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 Sekundäre Endpunkte:

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verbblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		<p>Plasmagluco­seselbst­messungen, zum Führen eines Studientagebuchs und zur Nutzung eines vorgefüllten Pens mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (7,0 % ≤ HbA_{1c} ≤ 10,0 %) unter OAD und einem BMI ≤ 40 kg/m², die mindestens 90 Tage vor dem Screening mit einer Kombination von Insulin glargin mit Metformin (stabile Tagesdosis von Insulin glargin 20-50 I.E. ± 10 % für mind. 56 Tage vor der Randomisierung und stabile Tagesdosis von Metformin ≥ 1500 mg oder maximal tolerierte Dosis für mindestens 90 Tage vor Visite 1) behandelt worden sind</p>	<p>rapie Metformin während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung wie vor der Studie.</p>		<p>(4), Mexiko (5), Russland (11), Slowakei (11), Südafrika (4), Spanien (6), USA (36) Zeitraum der Durchführung: 20.09.2013 – 04.11.2014</p>	<p>Gewichtsveränderung von Studienbeginn zu Woche 26 Anzahl der HbA_{1c}-Responder zu Woche 26 Sicherheit: Auftreten und Intensität von UE (z. B. Hypoglykämien)</p>
<p>BMI: Body Mass Index; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec;</p>						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verbblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SU: Sulfonylharnstoff; UE: Unerwünschte Ereignisse *: die Ergebnisse zu Woche 26 beziehen sich auf die Studie NN9068-3697 (DUAL I); die Ergebnisse zu Woche 52 beziehen sich auf die Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)						

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

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Insulin degludec/Liraglutid	Insulin degludec	Liraglutid	Insulin glargin	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
NN9068-3697 (DUAL I)	Insulin degludec/Liraglutid + Metformin ± Pioglitazon	Insulin degludec + Metformin ± Pioglitazon	Liraglutid + Metformin ± Pioglitazon	n. a.	Fortsetzung der Therapie mit Metformin bzw. mit Metformin + Pioglitazon während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung wie vor der Studie. Zur Titration siehe Tabelle 4-L.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Fortsetzung der Therapie von NN9068-3697 (DUAL I)		n.a.	n. a.	n.a.
NN9068-3912 (DUAL II)	Insulin degludec/Liraglutid + Metformin	Insulin degludec + Metformin	n. a.	n. a.	Die Behandlung mit Basalinsulin, SU und Gliniden wurde zu Visite 2 beendet. Fortsetzung der Metformin-Therapie während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung wie vor der Studie. Zur Titration siehe Tabelle 4-N.
NN9068-3952 (DUAL V)	Insulin degludec/Liraglutid + Metformin	n. a.	n. a.	Insulin glargin + Metformin	Fortsetzung der Therapie mit Metformin während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung wie vor der Studie. Zur Titration siehe Tabelle 4-O.
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; n. a.: nicht anwendbar; SU: Sulfonylharnstoff</p> <p>Der Ergebnisse zum Liraglutid-Studienarm der Studie NN9068-3697 (DUAL I) bzw. (DUAL I, inkl. Extension) betreffen nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie und werden daher nicht weiter betrachtet.</p>					

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	NN9068-3697 (DUAL I); NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)			NN9068-3912 (DUAL II)		NN9068-3952 (DUAL V)	
Gruppe	Insulin degludec/ Liraglutid	Insulin degludec	Liraglutid	Insulin degludec/ Liraglutid	Insulin degludec	Insulin degludec/ Liraglutid	Insulin glargin
N ¹	833	413	414	199	199	278	279
Geschlecht w / m (%)	47,8 / 52,2	51,6 / 48,4	49,8 / 50,2	43,7 / 56,3	46,7 / 53,3	48,6 / 51,4	50,9 / 49,1
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	55,1 (9,9)	54,9 (9,7)	55,0 (10,2) ²	56,8 (8,9)	57,5 (10,5)	58,4 (9,8)	59,1 (9,3)
Ethnie [Weiß / Schwarz / Asiatisch Indisch / Asiatisch nicht Indisch / Ureinwohner Amerikas oder Ureinwohner Alaskas / Ureinwohner Hawaii oder andere Pazifikinsulaner / n. a. / Andere; %]	61,6 / 8,6 / 21,1 / 6,2 / 0,2 / 0,0 / 0,0 / 2,2	62,2 / 5,6 / 23,5 / 5,6 / 0,5 / 0,0 / 0,0 / 2,7	62,3 / 6,8 / 21,3 / 6,8 / 0,0 / 0,2 / 0,0 / 2,7	78,9 / 4,5 / 15,6 / 1,0 / 0,0 / 0,0 / 0,0 / 0,0	75,9 / 5,0 / 17,1 / 1,0 / 0,0 / 0,5 / 0,0 / 0,5	94,2 / 2,2 / 3,2 ⁵ / - / 0,0 / 0,0 / - / 0,4	95,0 / 1,8 / 3,2 ⁵ / - / 0,0 / 0,0 / - / 0,0
Gewicht in kg, Mittelwert (SD)	87,2 (19,0)	87,4 (19,2)	87,4 (18,0)	95,4 (19,4)	93,5 (20,0)	88,3 (17,5)	87,3 (15,8)
BMI in kg/m ² , Mittelwert (SD)	31,2 (5,2)	31,2 (5,3)	31,3 (4,8)	33,6 (5,7)	33,8 (5,6)	31,7 (4,4)	31,7 (4,5)
Diabetesdauer in Jahren, Mittelwert (SD)	6,62 (5,13)	6,98 (5,30)	7,15 (6,09) ²	10,30 (6,01)	10,91 (7,04)	11,64 (7,44)	11,33 (6,59)
Vorangegangene antidiabetische Therapie in % (DUAL I) [Metformin / Metformin + Pioglitazon / andere]	83,0 / 17,0 / 0,0	83,1 / 16,9 / 0,0	81,6 / 18,1 / 0,2 ^{3,4}	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Vorangegangene antidiabetische Therapie in % (DUAL II) [Basalinsulin + Metformin / Basalinsulin + Metformin +	n. a.	n. a.	n. a.	47,7 / 2,0 / 49,7 / 0,5 ⁴	49,2 / 1,0 / 49,2 / 0,5 ⁴	n. a.	n. a.

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

Studie	NN9068-3697 (DUAL I); NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)			NN9068-3912 (DUAL II)		NN9068-3952 (DUAL V)	
Gruppe	Insulin degludec/ Liraglutid	Insulin degludec	Liraglutid	Insulin degludec/ Liraglutid	Insulin degludec	Insulin degludec/ Liraglutid	Insulin glargin
N ¹	833	413	414	199	199	278	279
Glinide / Basalinsulin + Metformin + SU / Basalinsulin + Metformin + SU oder Glinide]							
Vorangegangene antidiabetische Therapie in % (DUAL V) [Insulin glargin + Metformin]	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	100	100
HbA_{1c} zu Studienbeginn, Mittelwert in %, (SD)	8,3 (0,9)	8,3 (1,0)	8,3 (0,9)	8,7 (0,7)	8,8 (0,7)	8,4 (0,9)	8,2 (0,9)
¹ alle Zahlen basieren auf FAS; ² N = 413; ³ Merformin + Glimепirid; ⁴ : fehlende Werte auf 100 rundungsbedingt; ⁵ : „Asiatisch“ ohne weitere Angabe % = Prozentangaben basieren auf N BMI: Body Mass Index; FAS: Full Analysis Set; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; N: Anzahl Patienten; n. a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung; SU: Sulfonylharnstoff							

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.

Studie NN9068-3697 (DUAL I)

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Studienbericht zur Studie NN9068-3697 (DUAL I) [11]:

NN9068-3697 (DUAL I) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische, multinationale, Treat-to-target-Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid bei mit 1-2 OAD (entweder Metformin oder Metformin + Pioglitazon, bei stabiler Tagesdosis) vorbehandelten erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle ($7,0\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$) und einem $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$ untersucht wurden. Diese Studie wurde von der EMA gefordert mit dem Ziel, die Einzelkomponenten Insulin degludec und Liraglutid mit der Fixkombination zu vergleichen. Primäres Zielkriterium der Studie war daher der Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid bzgl. Blutzuckerkontrolle. Für Insulin degludec/Liraglutid potenziell relevante unerwünschte Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten EAC adjudiziert (siehe hierzu Abschnitt „MESI“ unter Abschnitt 4.2.5.2, S. 57).

Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten wurden im Verhältnis 2:1:1 zu einem der folgenden Studienarme randomisiert: Insulin degludec/Liraglutid ($n = 834$), Insulin degludec ($n = 414$) und Liraglutid ($n = 415$). Die Patienten wurden nach vorangegangener Behandlung mit OAD (Metformin oder Metformin + Pioglitazon), HbA_{1c} -Wert zu Studienbeginn ($\leq 8,3\%$ und $> 8,3\%$) und Teilnahme an der durchgeführten Sub-Studie (Teilnahme Ja/Nein; Sub-Studie bzgl. kontinuierlicher Blutglucosemessung und Mahlzeitentests) stratifiziert. Die Therapie mit Metformin bzw. mit Metformin + Pioglitazon wurde während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung wie vor der Studie fortgesetzt.

Aufgrund der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sind für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Behandlungsarme Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec relevant. Daher werden im Folgenden keine Daten zum Liraglutid-Arm dargestellt.

Nach der Randomisierung folgte eine Titrationsphase, bei der die Dosierung von Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec gemäß den folgenden Algorithmen angepasst wurde:

Insulin degludec/Liraglutid wurde in einem festen Insulin degludec/Liraglutid-Verhältnis in Höhe von 100 Einheiten/3,6 mg pro ml in einem vorgefüllten 3 ml Fertigpen (FlexPen[®]) zur Verfügung gestellt. Insulin degludec/Liraglutid wurde einmal täglich zur gleichen Zeit in Oberschenkel, Oberarm oder Abdomen subkutan injiziert. Die Insulin degludec/Liraglutid-

Dosierungseinheiten wurden als Dosisschritt (1 Dosisschritt entspricht 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid) definiert. Die initiale Dosierung von Insulin degludec/Liraglutid betrug 10 Dosisschritte (10 Einheiten Insulin degludec und 0,36 mg Liraglutid). Insulin degludec/Liraglutid wurde zweimal in der Woche titriert basierend auf dem Mittelwert von 3 Nüchternplasmaglucose (NPG)-Selbstmessungen, die an 3 aufeinander folgenden Tagen vor der Dosisanpassung durchgeführt wurden. Die Dosierung wurde in 2 Dosisschritten angepasst (erhöht bzw. gesenkt) mit dem Ziel, einen NPG-Wert in Höhe von 4,0 – 5,0 mmol/l bzw. 72 – 90 mg/dl zu erreichen (siehe Titrationsplan in Tabelle 4-L). Wenn eine der drei NPG-Selbstmessungen fehlte, basierte die Dosisanpassung auf dem Mittelwert von zwei vorhandenen NPG-Selbstmessungen. Wenn nur eine NPG-Selbstmessung vorhanden war, basierte die Dosisanpassung auf diesem einzelnen Wert. Für die Durchführung der ersten Dosisanpassung mussten allerdings alle drei NPG-Selbstmessungen vorhanden sein.

Tabelle 4-L: Titrationsplan für Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec in der Studie N9068-3697 (DUAL I)

Nüchternplasmaglucose (Mittelwert)		Änderung der Dosierung (Dosisschritte bzw. -einheiten)
mmol/l	mg/dl	
< 4,0	< 72	- 2
4,0 – 5,0	72 - 90	0
> 5,0	> 90	+ 2

Darüber hinaus hatte der Prüfarzt die Entscheidungsbefugnis, vom beschriebenen Titrationsalgorithmus anhand klinischer Befunde (z. B. vom Patienten aufgezeichnete Symptome zu Hypo- bzw. Hyperglykämien, Ansprechen des Patienten auf vorangegangene Dosisanpassungen oder weitere NPG-Selbstmessungen) abzuweichen.

Die maximale Dosierung pro Injektion wurde durch den Liraglutid-Bestandteil der Fixed-Ratio-Kombination vorgegeben (maximale Liraglutid-Dosierung 1,8 mg [65]) und betrug 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec / 1,8 mg Liraglutid). Nach Erreichen der maximalen Dosierung wurde die Therapie mit der maximalen Dosierung fortgesetzt.

Insulin degludec wurde in einem 3 ml Fertigpen (FlexPen®), gefüllt mit 100 Einheiten/mL Insulin degludec, zur Verfügung gestellt. Die initiale Dosierung von Insulin degludec betrug 10 Einheiten. Insulin degludec wurde auf die gleiche Art angewendet und titriert wie Insulin degludec/Liraglutid (siehe Beschreibung oben). Es gab keine Einschränkung bezüglich der maximalen Dosierung von Insulin degludec.

Eignung der Studie NN9068-3697 (DUAL I) für die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid

In der Studie NN9068-3697 (DUAL I) wurde Insulin degludec/Liraglutid direkt mit Insulin degludec bei mit 1-2 OAD vorbehandelten Patienten und unzureichender Blutzuckerkontrolle im Rahmen einer RCT verglichen.

Bei der Studie NN9068-3697 (DUAL I) handelt es sich um eine Treat-to-target-Studie. Dieses Studiendesign wird von der Food and Drug Administration (FDA) für Insulinprodukte empfohlen: „Test and comparator groups should be treated to similar goals. Similar degrees of glycemic control (test non-inferior to reference) should be achieved so that comparisons among groups in frequency and severity of hypoglycaemia will be interpretable in ultimate risk-benefit assessments“ [83].

In Treat-to-target-Studien wird die Insulindosis für jeden Patienten individuell angepasst mit dem Ziel, identische glykämische Kontrolle zu erreichen. Die Rationale für dieses Studiendesign liegt darin, dass die Vorteile der glykämischen Kontrolle mit den Nebenwirkungen der Therapie (z. B. Risiko von Hypoglykämien oder Gewichtszunahme) abgewogen werden und das Treat-to-target-Studiendesign somit zu ausgewogeneren Ergebnissen führt als in den Studien, deren Fokus allein auf der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes liegt.

Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA bewertete die Studie NN9068-3697 (DUAL I) als adäquat bezüglich Design und Durchführung [84].

Die Titration von Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec in der DUAL I-Studie (10 Dosisschritte bzw. 10 Einheiten zu Beginn mit der Anpassung in 2-er Schritten/Einheiten anhand der NPG-Werte) sowie die Festlegung der Maximaldosis in Höhe von 50 Dosisschritten für Insulin degludec/Liraglutid, wohingegen es für Insulin degludec keine Dosisbeschränkung gab, erfolgte analog zu den Empfehlungen in der jeweiligen Fachinformation [1, 64, 85] und ist daher zulassungskonform.

Die für die Titrierung von Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec in der Studie verwendeten NPG-Zielwerte liegen zwar etwas niedriger als diejenigen in der aktuellen deutschen Leitlinie empfohlenen Zielwerte [20], aber die Kriterien für die Dosiserhöhung sowie die entsprechenden Dosisschritte waren in beiden in der vorliegende Nutzenbewertung betrachteten Behandlungsarmen identisch. Die NPG-Zielwerte und die Titrierung wurden mit der EMA diskutiert [86].

Die zu Woche 26 erreichten NPG-Werte lagen im Insulin degludec/Liraglutid- und Insulin degludec-Arm entsprechend bei 101 und 105 mg/dl und damit im Bereich des in der NVL empfohlenen Zielkorridors (Abbildung 4).

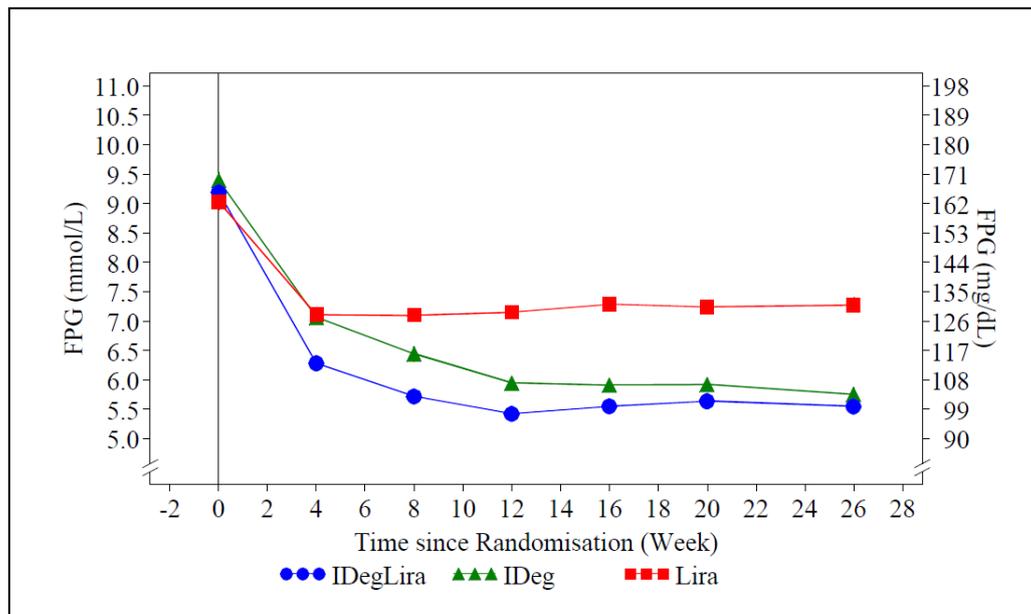


Abbildung 4: Nüchtersplasmaglukosewerte in der Studie N9068-3697 (DUAL I)

Die untere Grenze des HbA_{1c}-Intervalls von 7,0-10,0 % als Einschlusskriterium für die Studie liegt zwar nah am von der NVL empfohlenen Zielkorridor für die HbA_{1c}-Werte [20], jedoch hatten die eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studie einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,3 % (siehe Tabelle 4-7). Daher können die Teilnehmer der Studie als Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle angesehen werden.

Als weiteres Einschlusskriterium wurde ein BMI ≤ 40 kg/m² gewählt, wobei der durchschnittliche BMI aller randomisierten Patienten 31,2 kg/m² betrug. Dies entspricht dem durchschnittlichen BMI der Teilnehmer des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK (siehe Abschnitt 4.4.2.1). Daher sind die Ergebnisse der Studie NN9068-3697 (DUAL I), u.a. bezüglich des Patientencharakteristikums BMI, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Das Einschlusskriterium BMI hat folglich keinen weitergehenden Einfluss auf die Ergebnisinterpretation.

Im Verlauf der Studie zeigten sich keine auffälligen Häufungen bezüglich der aufgetretenen Hypoglykämien (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.7 bis 4.3.1.3.1.20). Dies lässt darauf schließen, dass die in dieser Studie durchgeführte Titration adäquat war und die beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind.

Die DUAL I-Studie ist auch deswegen für die Nutzenbewertung geeignet, weil die in der Studie eingesetzten OAD bei über 80 % der Patienten entsprechend der europäischen Zulassung angewendet wurden [87].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die gesamte Studienpopulation der Studie NN9068-3697 (DUAL I) herangezogen, da dies der entsprechenden Zulassungsformulierung bezüglich Teilanwendungsgebiet A1 entspricht: „Xultophy[®] wird zur Behandlung des Diabe-

tes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um **in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln** die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, **wenn diese Mittel allein** oder in Kombination mit Basalinsulin **den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren**“ [1]. Diese Formulierung schließt Patienten ein, die zuvor OAD als Mono- oder als Kombinationstherapie erhalten haben. Der Einsatz von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten nach Versagen einer OAD-Monotherapie wurde durch die EMA bestätigt [3]. Weiterhin zeigten die für diese Nutzenbewertung durchgeführten post-hoc Subgruppenanalysen [56] bezüglich des Subgruppenmerkmals „Vorangegangene antidiabetische Medikation“ keine Belege für eine Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Studie NN9068-3697 (DUAL I) betrachtet eine entsprechende Patientenpopulation (siehe Tabelle 4-7) und ist daher in ihrer Gesamtheit zum Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec im Teilanwendungsgebiet A1 geeignet (siehe hierzu auch Modul 3, Abschnitt 3.1.1).

Der in der Studie NN9068-3697 (DUAL I) eingesetzte Komparator Insulin degludec (in Kombination mit Metformin) ist zum Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Humaninsulin plus ggf. Metformin“ geeignet, da zur Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulinanaloga auf Humaninsulin u.a. Nachweise der höchstmöglichen Evidenzstufe vorliegen. Zudem bestätigte der G-BA bei den Endpunkten einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin [88].

Somit ist die Studie NN9068-3697 (DUAL I) für die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A1 geeignet und wird hierfür herangezogen.

Studie NN9068-3697 (DUAL I)-Extension

Nach 26 Wochen Behandlung konnten die Patienten an einer ebenfalls 26-wöchigen Extensionphase der Studie teilnehmen. Die Dosierung bzw. das Dosierungsschema der zuvor zugeteilten Therapien wurde unverändert fortgesetzt. Von denjenigen Patienten, die ursprünglich in die DUAL I-Studie randomisiert wurden, nahmen ca. 80 % an der Extensionstudie teil und ca. 74 % haben diese beendet (siehe Tabelle 4-M).

Tabelle 4-M: Verteilung der Patientenzahlen auf Haupt- und Extensionphase in der DUAL I-Studie

Studienarm	Insulin degludec/Liraglutid	Insulin degludec
Anzahl randomisierter Patienten	834 (100 %)	414 (100 %)
Anzahl Patienten, die die ersten 26 Wochen der Studie beendet haben	734 (88,0 %)	366 (88,4 %)
Anzahl Patienten, die die Extensionstudie begonnen haben	665 (79,7 %)	333 (80,4 %)
Anzahl Patienten, die die Extensionstudie beendet haben	621 (74,5 %)	305 (73,7 %)
Quelle: [12]		

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse zur Extensionstudie beziehen sich auf die Studiendauer von 52 Wochen („DUAL I-Studie, inkl. Extension“).

Da der Anteil der ursprünglichen Intention-to-treat (ITT)-Population in der Studie zum Ende der 52-wöchigen Behandlungsdauer über 70 % betrug, werden die Ergebnisse nach 52 Wochen für die Nutzenbewertung herangezogen. Dieses Vorgehen entspricht dem Vorgehen des IQWiG bei der Berücksichtigung der Ergebnisse, wobei für mindestens 70 % der ITT-Population die Daten vorliegen müssen [89].

Somit ist auch die Extensionphase der Studie NN9068-3697 (DUAL I) für die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A1 geeignet und wird hierfür herangezogen.

Studie NN9068-3912 (DUAL II)

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Studienbericht zur Studie NN9068-3912 (DUAL II) [10]:

NN9068-3912 (DUAL II) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, multinationale, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ($7,5 \% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0 \%$) und einem $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ untersucht wurden. Die Patienten wurden mindestens 90 Tage vor dem

Screening mit Basalinsulin¹⁹ z. B. Insulin glargin, Insulin detemir, NPH-Insulin in Kombination mit

- Metformin (≥ 1.500 mg oder maximal verträgliche Dosierung) oder
- Metformin (≥ 1.500 mg oder maximal verträgliche Dosierung) + SU (\geq Hälfte der maximal zugelassenen Dosierung gemäß lokaler Zulassung) oder
- Metformin (≥ 1.500 mg oder maximal verträgliche Dosierung) + Glinide (\geq Hälfte der maximal zugelassenen Dosierung gemäß lokaler Zulassung)

behandelt. Primäres Zielkriterium der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bzgl. Blutzuckerkontrolle. Für Insulin degludec/Liraglutid potenziell relevante unerwünschte Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten EAC adjudiziert (siehe hierzu Abschnitt „MESI“ unter Abschnitt 4.2.5.2, S. 57).

Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einem der folgenden Studienarme randomisiert: Insulin degludec/Liraglutid (n = 207) und Insulin degludec (n = 206). Die Patienten wurden nach vorangegangener Behandlung stratifiziert (1. Basalinsulin + Metformin oder 2. Basalinsulin + Metformin + SU (oder Glinide)). Die Behandlung mit Basalinsulin und SU oder Gliniden wurde zu Visite 2 (Woche 0 oder Studienbeginn) beendet. Die Therapie mit Metformin wurde während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung wie vor der Studie fortgesetzt.

Nach der Randomisierung folgte eine Titrationsphase, bei der die Dosierung von Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec gemäß den folgenden Algorithmen angepasst wurde.

Insulin degludec/Liraglutid wurde in einem festen Insulin degludec/Liraglutid-Verhältnis in Höhe von 100 Einheiten/3,6 mg pro ml in einem vorgefüllten 3 ml Fertipen (FlexPen®) zur Verfügung gestellt. Insulin degludec/Liraglutid wurde einmal täglich zur gleichen Zeit in Oberschenkel, Oberarm oder Abdomen subkutan injiziert. Die Insulin degludec/Liraglutid-Dosierungseinheiten wurden als Dosisschritte (1 Dosisschritt entspricht 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid) definiert. Die initiale Dosierung von Insulin degludec/Liraglutid betrug 16 Dosisschritte (16 Einheiten Insulin degludec und 0,576 mg Liraglutid). Insulin degludec/Liraglutid wurde zweimal in der Woche titriert basierend auf dem Mittelwert von 3 NPG-Selbstmessungen, die an 3 aufeinander folgenden Tagen vor der Dosisanpassung durchgeführt wurden. Die Dosierung wurde in 2 Dosisschritten angepasst (erhöht bzw. gesenkt) mit dem Ziel, einen NPG-Wert in Höhe von 4,0 – 5,0 mmol/l bzw. 72 –

¹⁹ Die Gesamttagesdosierung von Insulin lag bei 20-40 Einheiten. Individuelle Abweichungen in Höhe von ± 10 % im Zeitraum von 90 Tagen vor dem Screening waren akzeptabel.

90 mg/dl zu erreichen (siehe Titrationsplan in Tabelle 4-N). Die maximale Dosierung betrug 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec/1,8 mg Liraglutid).

Tabelle 4-N: Titrationsplan für Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec in der Studie NN9068-3912 (DUAL II)

Nüchternplasmaglucose (Mittelwert)		Änderung der Dosierung (Dosisschritte bzw. -einheiten)
mmol/l	mg/dl	
< 4,0	< 72	- 2
4,0 – 5,0	72 – 90	0
> 5,0	> 90	+ 2

Insulin degludec wurde in einem 3 ml Fertigpen (FlexPen®), gefüllt mit 100 Einheiten/mL Insulin degludec, zur Verfügung gestellt. Die initiale Dosierung von Insulin degludec betrug 16 Einheiten. Insulin degludec wurde auf die gleiche Art angewendet und titriert wie Insulin degludec/Liraglutid (siehe Beschreibung oben). Die maximale Dosierung wurde auf 50 Einheiten begrenzt.

Eignung der Studie NN9068-3912 (DUAL II) für die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid

In der DUAL II-Studie wurde Insulin degludec/Liraglutid direkt mit Insulin degludec bei Patienten mit Versagen einer Therapie aus Basalinsulin und OAD im Rahmen einer RCT verglichen. Die eingeschlossenen Patienten erhielten vor der DUAL II-Studie bereits eine Basalinsulintherapie (20-40 Einheiten Basalinsulin + Metformin ± SU oder Glinide), waren aber mit dieser nur unzureichend eingestellt (HbA_{1c}-Werte von 7,5 % - 10,0 %). In der DUAL-II Studie wurden die Patienten auf Insulin degludec/Liraglutid oder Insulin degludec, beide in Kombination mit Metformin, umgestellt. Die Kombination aus Insulin und Metformin wird von der aktuellen Leitlinie als vorteilhaft angesehen [20].

Bei der Studie NN9068-3912 (DUAL II) handelt es sich um eine Treat-to-target-Studie. Dieses Studiendesign wird von der FDA für Insulinprodukte empfohlen (siehe entsprechender Abschnitt oben bei Studie NN9068-3697 (DUAL I)).

Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA bewertete die Studie NN9068-3697 (DUAL I) als adäquat bezüglich Design und Durchführung [84].

Die Studie sollte die Anforderung der FDA erfüllen, den zusätzlichen Effekt der Liraglutid-Komponente von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec zu demonstrieren. Daher wurde die Behandlung in der Studie mit der gleichen Dosis von Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec (jeweils 16 Dosisschritte und 16 Einheiten) begonnen, die beiden Therapien wurden nach dem gleichen Algorithmus titriert und es wurde die gleiche Maximaldosis festgelegt (50 Dosisschritte für Insulin degludec/Liraglutid und 50 Ein-

heiten für Insulin degludec) [90, 91]. Im Versorgungsalltag wäre für die Patienten im Insulin degludec-Studienarm ggf. eine weitere Titration ihrer Medikation angezeigt gewesen. Das Studiendesign sollte jedoch den zusätzlichen Effekt der Liraglutid-Komponente demonstrieren, somit mussten die verwendeten Insulindosen in beiden Armen auf vergleichbarer Höhe gehalten werden. Die Deckelung der Insulindosis im Insulin degludec-Studienarm führt somit zu konservativen Ergebnissen bezüglich hypoglykämischer Ereignisse.

Durch die identische Startdosis in Höhe von 16 Einheiten war es möglich, eine adäquate Verblindung der Studienmedikation aufrecht zu erhalten. Die Startdosis von Insulin degludec/Liraglutid betrug gemäß Empfehlung der Fachinformation 16 Dosisschritte [1]. Die Fachinformation zu Insulin degludec macht diesbezüglich folgende Angaben: Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Basal-, Basal-Bolus-, Misch- oder selbst gemischtem Insulin behandelt werden, kann die Umstellung von Basalinsulin zu Tresiba® basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.“ [64]. Dies stellt eine Ermessensformulierung dar, weshalb die Startdosis von Insulin degludec in Höhe von 16 Einheiten als zulassungsgemäß betrachtet werden kann. Zudem kann den Studienunterlagen entnommen werden, dass die Patienten der Insulin degludec-Gruppe bereits nach ca. 3-4 Wochen Behandlung ihre zum Screening bestehende Basalinsulindosierung wieder erreicht haben. Somit wurde Insulin degludec in > 85 % der Studienzeit mit mindestens der vorherigen Basalinsulindosierung verabreicht. Die in den Studien betrachteten Wirkstoffe sind daher als zulassungskonform verabreicht zu betrachten.

Die für die Titrierung von Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec in der Studie verwendeten NPG-Zielwerte liegen zwar etwas niedriger als die in der aktuellen deutschen Leitlinie empfohlenen Zielwerte [20], aber die Kriterien für die Dosiserhöhung sowie die entsprechenden Dosisschritte waren in beiden in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Behandlungsarmen identisch. Die NPG-Zielwerte und die Titrierung wurden mit der EMA diskutiert [86].

Die zu Woche 26 erreichten NPG-Werte lagen im Insulin degludec/Liraglutid- und Insulin degludec-Arm entsprechend bei 112 und 126 mg/dl und damit im Bereich des in der NVL empfohlenen Zielkorridors (siehe Abbildung 5).

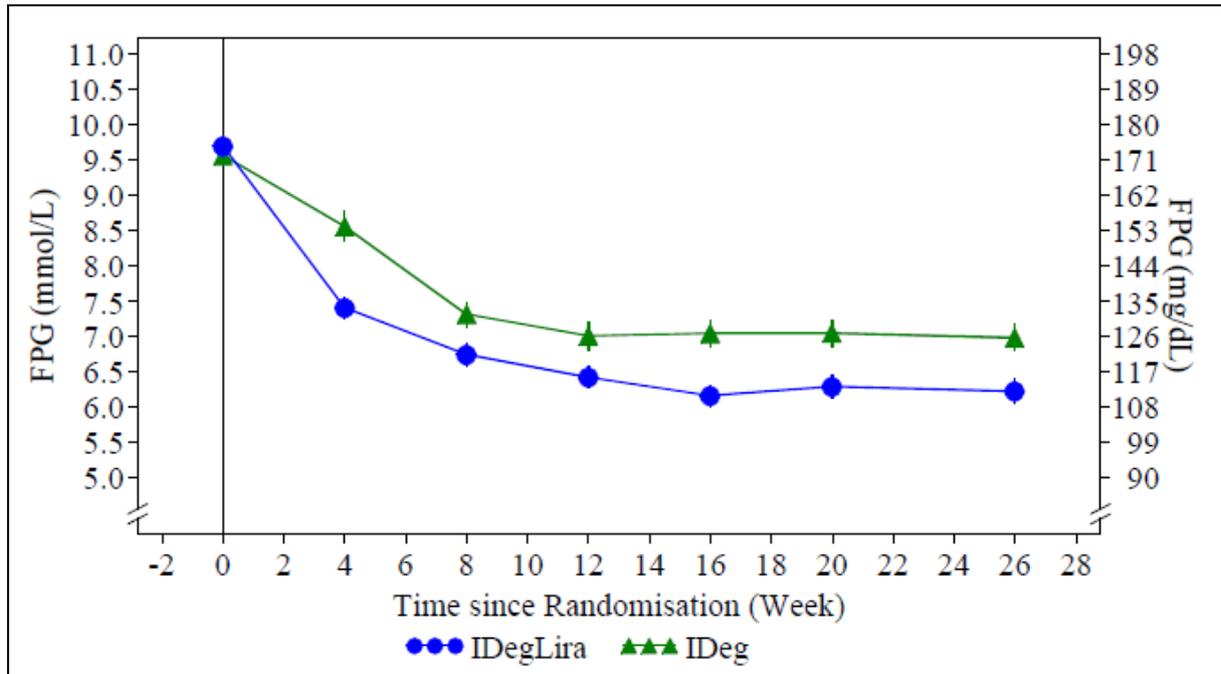


Abbildung 5: Nüchtersplasmaglukosewerte in der Studie NN9068-3912 (DUAL II)

Die untere Grenze des HbA_{1c}-Intervalls von 7,5-10,0 % als Einschlusskriterium für die Studie grenzt an den von der NVL empfohlenen Zielkorridor für die HbA_{1c}-Werte [20], jedoch hatten die eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studie einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,8 % (siehe Tabelle 4-7). Daher können die Teilnehmer der Studie als Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle angesehen werden.

Als weiteres Einschlusskriterium wurde ein BMI ≥ 27 kg/m² gewählt, wobei der durchschnittliche BMI aller randomisierten Patienten 33,7 kg/m² betrug. Dies ist vergleichbar mit dem durchschnittlichen BMI der Teilnehmer des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK in Höhe von 31,2 kg/m² (siehe Abschnitt 4.4.2.1). Daher sind die Ergebnisse der Studie NN9068-3912 (DUAL II), u.a. bezüglich des Patientencharakteristikums BMI, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Das Einschlusskriterium BMI hat folglich keinen weitergehenden Einfluss auf die Ergebnisinterpretation.

Im Verlauf der Studie zeigten sich keine auffälligen Häufungen bezüglich der aufgetretenen Hypoglykämien (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.7 bis 4.3.1.3.1.20). Dies lässt darauf schließen, dass die in dieser Studie durchgeführte Titration adäquat war und die beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind.

Der in der Studie NN9068-3912 (DUAL II) eingesetzte Komparator Insulin degludec (in Kombination mit Metformin) ist zum Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Humaninsulin plus ggf. Metformin“ geeignet, da zur Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulinanaloga auf Humaninsulin u.a. Nachweise der höchstmöglichen Evidenzstufe vor-

liegen. Zudem bestätigte der G-BA bei den Endpunkten einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin [88].

Die DUAL II-Studie ist auch deswegen für die Nutzenbewertung geeignet, weil die in der Studie eingesetzten OAD bei über 80 % der Patienten entsprechend der europäischen Zulassung angewendet wurden [87].

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Humaninsulin plus ggf. Metformin (Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)“ [2] schließt mehrere mögliche Insulintherapieregime ein, wie z. B. eine konventionelle Therapie (CT), intensivierte konventionelle Therapie (ICT) oder basalunterstützte orale Therapie (BOT). Nach Versagen einer BOT wird aufgrund der Heterogenität des Diabetes mellitus Typ 2 patientenindividuell entschieden, welche Therapieform anzuwenden ist [20, 92]. Alle genannten Insulintherapieregime werden gleichermaßen von der aktuellen Leitlinie empfohlen [20, 92].

Im Rahmen der klinischen Prüfung von Insulin degludec/Liraglutid sollte nach Empfehlung der Zulassungsbehörden geprüft werden, welche Auswirkung die Liraglutid-Zugabe zu Insulin degludec hat [90, 91]. Dies spiegelt sich im Studiendesign der Studie NN9068-3912 (DUAL II) wieder. Aus diesem Grund wurde Insulin degludec/Liraglutid + Metformin mit einem anderen BOT-Regime (Insulin degludec + Metformin) verglichen. In Studie NN9068-3952 (DUAL V) wurde Insulin degludec/Liraglutid + Metformin vs. ein anderes langwirksames Insulinanalogon (Insulin glargin) in Kombination mit Metformin untersucht. Da die verschiedenen Insulintherapieregime (CT, ICT und BOT) als gleichwertig angesehen werden können (siehe oben), kann eine BOT wie in den Vergleichsarmen der DUAL-Studien eingesetzt als repräsentativ für eine Therapie mit „Humaninsulin plus ggf. Metformin“ gelten. Aus diesem Grund kann der Nachweis des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet A2 basierend auf den BOT-Regimen in den DUAL-Studien als ZVT erbracht werden.

Somit ist die Studie NN9068-3912 (DUAL II) für die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A2 geeignet und wird hierfür herangezogen.

Studie NN9068-3952 (DUAL V)

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Studienbericht zur Studie NN9068-3952 (DUAL V) [13]:

NN9068-3952 (DUAL V) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, multinationale, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin (beide in Kombination mit Metformin) bei mit Insulin glargin vorbehandelten erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichenden Blutzuckerkontrolle ($7,0\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$) und einem BMI ≤ 40 kg/m² untersucht wurden. Primäres Zielkriterium der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid im Ver-

gleich zu Insulin glargin bzgl. Blutzuckerkontrolle. Für Insulin degludec/Liraglutid potenziell relevante unerwünschte Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten EAC adjudiziert (siehe hierzu Abschnitt „MESI“ unter Abschnitt 4.2.5.2, S. 57).

Die Patienten wurden mit einer Kombination aus Insulin glargin und Metformin vorbehandelt. Die stabile Insulin glargin-Dosis sollte dabei mindestens 56 Tage vor dem Screening 20-50 Einheiten pro Tag (beide inklusive; individuelle Abweichungen in Höhe von $\pm 10\%$ erlaubt) betragen haben. Die tägliche stabile Metformin-Dosis sollte mindestens 90 Tage vor dem Screening bei ≥ 1.500 mg (oder maximal verträgliche Dosis) gelegen haben.

Die Patienten beendeten ihre laufende Therapie mit handelsüblichem Insulin glargin und starteten mit Insulin degludec/Liraglutid bzw. mit studieneigenen Insulin glargin. Die Einnahme von Metformin wurde während der gesamten Studienzeit unverändert, mit der gleichen Dosierung wie vor der Studie, fortgesetzt. Primäres Zielkriterium der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin glargin bzgl. Blutzuckerkontrolle.

Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einem der folgenden Studienarme randomisiert: Insulin degludec/Liraglutid (n = 278) und Insulin glargin (n = 279).

Insulin degludec/Liraglutid wurde in einem festen Insulin degludec/Liraglutid-Verhältnis in Höhe von 100 Einheiten/3,6 mg pro ml in einem vorgefüllten 3 ml Injektionsfertigen (Flextouch®) zur Verfügung gestellt. Insulin degludec/Liraglutid wurde einmal täglich zur gleichen Zeit in Oberschenkel, Oberarm oder Abdomen subkutan injiziert. Die Insulin degludec/Liraglutid-Dosierungseinheiten wurden als Dosisschritte (1 Dosisschritt entspricht 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid) definiert. Die initiale Dosierung von Insulin degludec/Liraglutid betrug 16 Dosisschritte (16 Einheiten Insulin degludec und 0,576 mg Liraglutid). Insulin degludec/Liraglutid wurde zweimal in der Woche titriert basierend auf dem Mittelwert von 3 NPG-Selbstmessungen, die an 3 aufeinander folgenden Tagen vor der Dosisanpassung durchgeführt wurden. Die Dosierung wurde in 2 Dosisschritten angepasst (erhöht bzw. gesenkt) mit dem Ziel, einen NPG-Wert in Höhe von 4,0 – 5,0 mmol/l bzw. 71 – 90 mg/dl zu erreichen (siehe Titrationsplan in Tabelle 4-O). Die maximale Dosierung betrug 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec/1,8 mg Liraglutid).

Insulin glargin wurde einmal täglich subkutan injiziert, beginnend mit der vor dem Studienstart verabreichten Dosis von Insulin glargin. Anschließend erfolgte eine Titration von Insulin glargin zweimal in der Woche nach einem vordefinierten Algorithmus (siehe Titrationsplan in Tabelle 4-O) bis zum Erreichen eines NPG-Wert in Höhe von 4,0 – 5,0 mmol/l bzw. 71 – 90 mg/dl. Eine Maximaldosis für Insulin glargin wurde nicht definiert.

Tabelle 4-O: Titrationsplan für Insulin degludec/Liraglutid und Insulin glargin in der Studie NN9068-3952 (DUAL V)

Nüchternplasmaglucose (Mittelwert)		Änderung der Dosierung (Dosisschritte bzw. -einheiten)
mmol/l	mg/dl	
< 4,0	< 71	- 2
4,0 – 5,0	71 – 90	0
> 5,0	> 90	+ 2

Eignung der Studie NN9068-3952 (DUAL V) für die Nutzenbewertung von IDegLira

In der Studie NN9068-3952 (DUAL V) wurde Insulin degludec/Liraglutid direkt mit Insulin glargin bei mit einer Kombination aus Insulin glargin und Metformin vorbehandelten Patienten und unzureichender Blutzuckerkontrolle im Rahmen einer RCT verglichen.

Bei der Studie NN9068-3952 (DUAL V) handelt es sich um eine Treat-to-target-Studie. Dieses Studiendesign wird von der FDA für Insulinprodukte empfohlen (siehe entsprechender Abschnitt oben bei Studie NN9068-3697 (DUAL I)).

Die Titration von Insulin degludec/Liraglutid und Insulin glargin in der DUAL V-Studie (16 Dosisschritte bzw. fortgesetzte Insulin glargin-Dosierung zu Beginn mit der Anpassung in 2-er Schritten/Einheiten anhand der NPG-Werte) sowie die Festlegung der Maximaldosis in Höhe von 50 Dosisschritten für Insulin degludec/Liraglutid, wohingegen es für Insulin glargin keine Dosisbeschränkung gab, erfolgte analog zu den Empfehlungen in der jeweiligen Fachinformation [1, 93] und ist daher zulassungskonform.

Die Patienten der Insulin glargin-Gruppe haben bereits nach ca. 3-4 Wochen Behandlung ihre zum Screening bestehende Basalinsulindosierung wieder erreicht und wurden somit in > 85 % der Studienzeit entsprechend ihres therapeutischen Bedürfnisses eingestellt.

Die für die Titrierung von Insulin degludec/Liraglutid und Insulin glargin in der Studie verwendeten NPG-Zielwerte liegen zwar etwas niedriger, als die in der aktuellen deutschen Leitlinie empfohlenen Zielwerte [20], aber die Kriterien für die Dosiserhöhung sowie die entsprechenden Dosisschritte waren in beiden in der vorliegende Nutzenbewertung betrachteten Behandlungsarmen identisch. Die NPG-Zielwerte und die Titration wurden analog zu den Studien NN9068-3697 (DUAL I) und NN9068-3912 (DUAL II) festgelegt (siehe oben).

Die zu Woche 26 erreichten NPG-Werte lagen im Insulin degludec/Liraglutid- und Insulin glargin-Arm jeweils bei 110 mg/dl und damit im Bereich des in der NVL empfohlenen Zielkorridors (Abbildung 6).

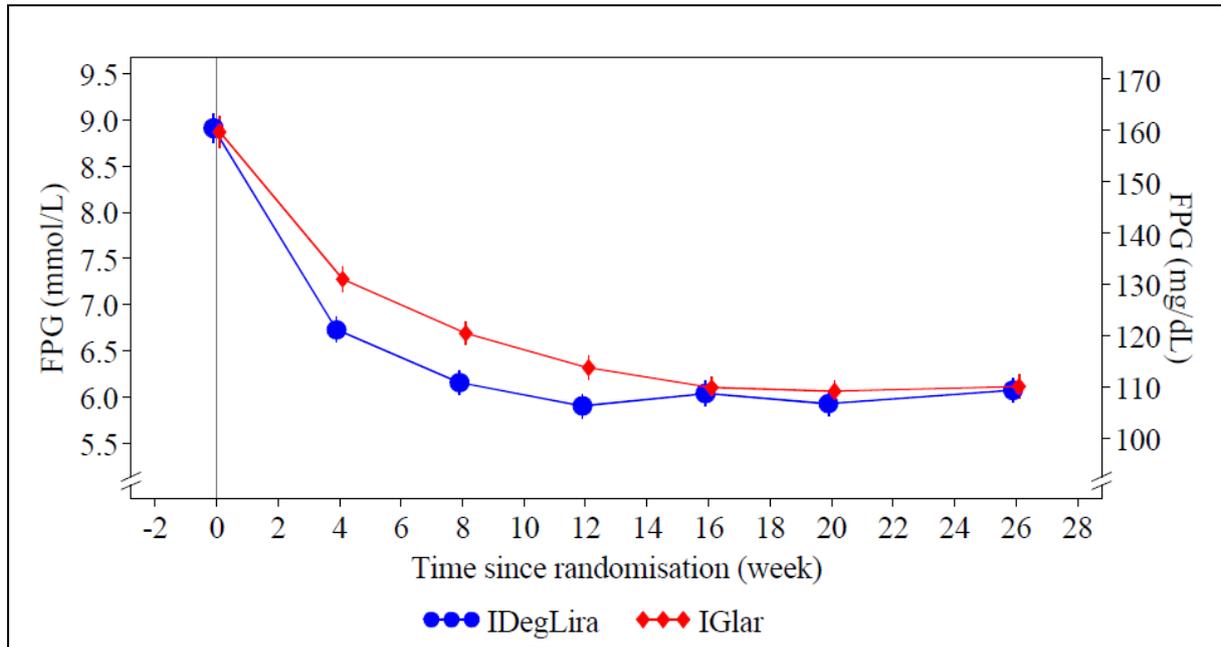


Abbildung 6: Nüchtersplasmaglukosewerte in der Studie NN9068-3952 (DUAL V)

Die untere Grenze des HbA_{1c}-Intervalls von 7,0-10,0 % als Einschlusskriterium für die Studie liegt zwar nah am von der NVL empfohlenen Zielkorridor für die HbA_{1c}-Werte [20], jedoch hatten die eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studie einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,3 % (siehe Tabelle 4-7). Daher können die Teilnehmer der Studie als Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle angesehen werden.

Als weiteres Einschlusskriterium wurde ein BMI ≤ 40 kg/m² gewählt, wobei der durchschnittliche BMI aller randomisierten Patienten 31,7 kg/m² betrug. Dies ist vergleichbar mit dem durchschnittlichen BMI der Teilnehmer des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK in Höhe von 31,2 kg/m² (siehe Abschnitt 4.4.2.1). Daher sind die Ergebnisse der Studie NN9068-3952 (DUAL V), u.a. bezüglich des Patientencharakteristikums BMI, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Das Einschlusskriterium BMI hat folglich keinen weitergehenden Einfluss auf die Ergebnisinterpretation.

Im Verlauf der Studie zeigten sich keine auffälligen Häufungen bezüglich der aufgetretenen Hypoglykämien (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.7 bis 4.3.1.3.1.20). Dies lässt darauf schließen, dass die in dieser Studie durchgeführte Titration adäquat war und die beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind.

Der in der Studie NN9068-3952 (DUAL V) eingesetzte Komparator Insulin glargin (in Kombination mit Metformin) ist zum Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Humaninsulin plus ggf. Metformin“ geeignet, da zur Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulinanaloga auf Humaninsulin u.a. Nachweise der höchstmöglichen Evidenzstufe vorliegen. Zudem bestätigte

der G-BA bei den Endpunkten einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin [88].

Die DUAL V-Studie ist auch deswegen für die Nutzenbewertung geeignet, weil die in der Studie eingesetzten OAD bei über 80 % der Patienten entsprechend der deutschen Zulassung angewendet wurden [87].

Somit ist die Studie NN9068-3952 (DUAL V) für die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A2 geeignet und wird hierfür herangezogen.

Weitere Details zu Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien können der Tabelle 4-5 (Charakterisierung der eingeschlossenen Studien) sowie dem Anhang 4-E (Methodik der eingeschlossenen Studien) entnommen werden.

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 4-8: 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			
NN9068-3697 (DUAL I)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN9068-3697 (DUAL I) bzw. NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IVRS/IWRS durchgeführt. DUAL I war eine unverblindete Studie. Ein Double-Dummy-Design hätte für jeden Patienten eine unakzeptable Anzahl an zusätzlichen Injektionen bedeutet und hätte zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können. Die fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [22]. Durch die Auswahl objektiv beurteilbarer Endpunkte für das Dossier hatte das offene Studiendesign keinerlei verzerrende Wirkung. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IVRS/IWRS durchgeführt. DUAL II war eine doppelblinde Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IVRS/IWRS durchgeführt. DUAL V war eine unverblindete Studie. Ein Double-Dummy-Design hätte für jeden Patienten eine unakzeptable Anzahl an zusätzlichen Injektionen bedeutet und hätte zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können. Die fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [22]. Durch die Auswahl objektiv beurteilbarer Endpunkte für das Dossier hatte das offene Studiendesign keinerlei verzerrende Wirkung. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte	Studie	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I - inkl. Ext.)	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
Gesamtmortalität		ja	ja	ja	ja
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)		ja	ja	ja	ja
Störungen der Nierenfunktion		ja	ja	ja	ja
Änderung des HbA _{1c} -Wertes		ja	ja	ja	ja
Lebensqualität mittels SF-36		nein	nein	nein	ja
Lebensqualität mittels TRIM-D		nein	nein	nein	ja
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt		ja	ja	ja	ja
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung		ja	ja	ja	ja
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich		ja	ja	ja	ja
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung		ja	ja	ja	ja
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber		ja	ja	ja	ja
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung		ja	ja	ja	ja
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt		ja	ja	ja	ja
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung		ja	ja	ja	ja
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich		ja	ja	ja	ja
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung		ja	ja	ja	ja
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber		ja	ja	ja	ja
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung		ja	ja	ja	ja
Schwere Hypoglykämien - gesamt		ja	ja	ja	ja
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung		ja	ja	ja	ja
Änderung des Körpergewichts		ja	ja	ja	ja
HbA _{1c} -Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtsnahme		ja	ja	ja	ja
UE (gesamt)		ja	ja	ja	ja
Schwerwiegende UE (gesamt)		ja	ja	ja	ja
Therapieabbruch aufgrund UE		ja	ja	ja	ja
UE von besonderem Interesse (Pankreatitis)		ja	ja	ja	ja
UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse)		ja	ja	ja	ja
UE e von besonderem Interesse (Dehydrierung)		ja	ja	ja	ja
UE von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)		ja	ja	ja	ja
DUAL: DUAL Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; SF-36: Medical Outcomes Study 36-item short form; TRIM-D: Treatment Related Impact Measure for Diabetes; UE: Unerwünschte Ereignisse					

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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 4-10: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Gesamtmortalität war definiert als Anzahl der Todesfälle und wurde im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit erhoben. Alle Todesfälle wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee bestätigt und als Todesfall aufgrund <ul style="list-style-type: none"> • kardiovaskulärer oder • nicht kardiovaskulärer Ursache eingestuft (zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe 4.2.5.2, S. 57).
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes	

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 4-11: 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, jedoch hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Alle Todesfälle wurden zudem durch ein verblindetes unabhängiges EAC bewertet (Details zum EAC siehe Studienbericht Abschnitt „9.5.1.5 Safety assessments“). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, jedoch hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Alle Todesfälle wurden zudem durch ein verblindetes, unabhängiges EAC bewertet (Details zum EAC siehe Studienbericht Abschnitt „9.5.1.5 Safety assessments“). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Todesfälle wurden zudem durch ein verblindetes, unabhängiges EAC bewertet (Details zum EAC siehe Studienbericht Abschnitt “9.5.1.5 Safety assessments”). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, jedoch hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Alle Todesfälle wurden zudem durch ein verblindetes, unabhängiges EAC bewertet (Details zum EAC siehe Studienbericht Abschnitt “9.5.1.5 Safety assessments”). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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 4-12: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	n (%)	N2 ^a	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlara	Schätzer (SE) ^a	95 %-KI ^a	p-Wert ^a
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	1 (0,1)	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	0 (0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	2 (0,2)	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	0 (0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	0 (0)	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	199	0 (0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	0 (0)	---	Rate Ratio	---	---	---

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

Studie	N1	n (%)	N2 ^a	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar ^a	Schätzer (SE) ^a	95 %-KI ^a	p-Wert ^a
IGlar	279	1 (0,4)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>^a: Aufgrund der geringen Ereigniszahl bzw. da keine Ereignisse auftraten, erfolgte keine Berechnung der Effektmaße</p>							

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

Ein Todesfall (Anteil gestorbener Patienten 0,1 %) ereignete sich während der Hauptphase der Studie in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe. Dabei handelt es sich um eine 49-jährige Patientin, die infolge unbekannter Ursachen verstarb. Der Fall wurde adjudiziert und als kardiovaskulärer Tod (ein Standardvorgehen bei Todesfällen unbekannter Ursachen) durch das EAC eingestuft. Eine Autopsie fand nicht statt. Ein Zusammenhang des Todesfalls mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

In der Insulin degludec-Gruppe traten keine Todesfälle auf.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Es ereigneten sich zwei Todesfälle (Anteil gestorbener Patienten 0,2 %) in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe: ein Todesfall trat während der Hauptphase der DUAL I-Studie auf (siehe Beschreibung oben) und ein Todesfall ereignete sich während der Extension-Phase der DUAL I-Studie. Bei dem zweiten Todesfall handelt es sich um eine 66-jährige Patientin, die infolge zweier UE (Harnwegsinfekt, septischer Schock) verstarb. Der Fall wurde adjudiziert und als kardiovaskulärer Tod durch das EAC eingestuft. Ein Zusammenhang des Todesfalls mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

Weiterhin trat ein Todesfall während der Extension-Phase in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe auf (Schussverletzung). Dieser Fall wurde bei der Auswertung des Endpunktes nicht berücksichtigt.

In der Insulin degludec-Gruppe traten keine Todesfälle auf.

Teilanwendungsgebiet A2

NN9068-3912 (DUAL II)

Weder in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe noch in der Insulin degludec-Gruppe trat ein Todesfall auf.

NN9068-3952 (DUAL V)

In der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe trat kein Todesfall auf.

Ein Todesfall (Anteil gestorbener Patienten 0,4 %) ereignete sich in der Insulin glargin-Gruppe: es handelt sich dabei um einen 50-jährigen Patienten, der laut Bericht des Studienarztes infolge eines hämorrhagischen Schlaganfalls verstarb. Der Fall wurde adjudiziert und durch das EAC als kardiovaskulärer Tod eingestuft. Ein Zusammenhang des Todesfalls mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 7: Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT; Insulin degludec/Liraglutid versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Dies gilt auch für alle nachfolgenden Endpunkte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“) – RCT

Tabelle 4-13: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Zur Definition, Dokumentation und Kodierung der UE im Allgemeinen siehe Tabelle 4-64. Das für diesen Endpunkt herangezogene MESI lautet „Kardiovaskuläre Ereignisse“ („Cardiovascular events“). Dieses MESI wurde von einem unabhängigen, externen und verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee bestätigt (zum Identifizierungs- und Bewertungsprozess der MESI siehe 4.2.5.2, S. 57).
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 15.0 aufwärts des MedDRA kodiert.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 17.0 des MedDRA kodiert.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MESI: Medical event of special interest; UE: unerwünschte Ereignisse	

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes, unabhängiges EAC bewertet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes, unabhängiges EAC bewertet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelte sich um eine doppelblinde Studie. Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes, unabhängiges EAC bewertet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes, unabhängiges EAC bewertet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	n, bestätigt durch EAC (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	1 (0,1)	833	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	3 (0,7)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,17 (---)	[0,02; 1,60]	---
				RR	0,17 (---)	[0,02; 1,61]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,01; 0,00]	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	6 (0,7)	833	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	6 (1,5)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,48 (---)	[0,15; 1,50]	---
				RR	0,49 (---)	[0,16; 1,50]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,02; 0,01]	---
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	1 (0,5)	199	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	199	2 (1,0)	199	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,47 (---)	[0,04; 5,36]	---
				RR	0,50 (---)	[0,05; 5,47]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,02; 0,01]	---

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

Studie	N1	n, bestätigt durch EAC (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	1 (0,4)	278	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	279	3 (1,1)	279	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,33 (---)	[0,03; 3,21]	---
				RR	0,33 (---)	[0,03; 3,18]	---
				ARR	<i>-0,01 (---)</i>	<i>[-0,02; 0,01]</i>	---
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; EAC: Endpunkt-Bewertungskomitee; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurde bei einer Patientin (0,1 %) in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe ein kardiovaskuläres Ereignis (Tod) bestätigt (siehe Beschreibung in 4.3.1.3.1.1).

Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurden bei drei Patienten (0,7 %) in der Insulin degludec-Gruppe vier kardiovaskuläre Ereignisse bestätigt:

- Patient 1: akuter Myokardinfarkt (NSTEMI)
- Patient 2: instabile Angina pectoris, Koronarrevaskularisation
- Patient 3: Herzinsuffizienz.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse.

Ein Zusammenhang der in der Studie durch das EAC bestätigten kardiovaskulären Ereignisse mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

Die zuvor unter allen berichteten UE durchgeführte Suche nach kardiovaskulären Ereignissen ergab insgesamt 103 Ereignisse bei 84 Patienten:

- 51 Fälle bei 42 Patienten in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe
- 21 Fälle bei 17 Patienten in der Insulin degludec-Gruppe
- 31 Fälle bei 25 Patienten in der Liraglutid-Gruppe.

Von den 103 dokumentierten kardiovaskulären Ereignissen wurden 18 kardiovaskuläre Ereignisse durch das EAC begutachtet. Hiervon wurden bei 4 Patienten kardiovaskuläre Ereignisse durch das EAC bestätigt (siehe oben bzw. Tabelle 4-15).

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurden bei sechs Patienten (0,7 %) in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe acht kardiovaskuläre Ereignisse durch das EAC bestätigt:

- Patient 1: Koronarrevaskularisation
- Patient 2: Myokardinfarkt (STEMI), Koronarrevaskularisation

- Patient 3: Koronarrevaskularisation
- Patient 4: Myokardinfarkt (STEMI), Koronarrevaskularisation
- Patient 5: kardiovaskulärer Tod
- Patient 6: kardiovaskulärer Tod.

Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurden bei sechs Patienten (1,5 %) in der Insulin degludec-Gruppe acht kardiovaskuläre Ereignisse durch das EAC bestätigt:

- Patient 1: Koronarrevaskularisation
- Patient 2: Herzinsuffizienz
- Patient 3: Koronarrevaskularisation
- Patient 4: Myokardinfarkt (NSTEMI), Koronarrevaskularisation
- Patient 5: instabile Angina pectoris, Koronarrevaskularisation
- Patient 6: instabile Angina pectoris.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse.

Ein Zusammenhang der in der Studie durch das EAC bestätigten kardiovaskulären Ereignisse mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

Die zuvor unter allen berichteten UE durchgeführte Suche nach kardiovaskulären Ereignissen ergab insgesamt 181 Ereignisse bei 138 Patienten:

- 88 Fälle bei 69 Patienten in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe
- 49 Fälle bei 37 Patienten in der Insulin degludec-Gruppe
- 44 Fälle bei 32 Patienten in der Liraglutid-Gruppe.

Von den 181 dokumentierten kardiovaskulären Ereignissen wurden 38 Fälle der im Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse (inkl. 2 Fälle des kardiovaskulären Todes) durch das EAC begutachtet. Hiervon wurden bei 13 Patienten (davon 1 Patient im für diese Nutzenbewertung nicht relevanten Liraglutid-Arm) kardiovaskuläre Ereignisse durch das EAC bestätigt (siehe oben bzw. Tabelle 4-15).

Teilanwendungsgebiet A2

NN9068-3912 (DUAL II)

Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurde bei einem Patienten (0,5 %) in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe ein kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt (NSTEMI)) durch das EAC bestätigt.

Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurden bei zwei Patienten (1,0 %) in der Insulin degludec-Gruppe vier kardiovaskuläre Ereignisse durch das EAC bestätigt:

- Patient 1: Myokardinfarkt (NSTEMI), TIA, Koronarrevaskularisation
- Patient 2: Schlaganfall.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse.

Ein Zusammenhang der in der Studie durch das EAC bestätigten kardiovaskulären Ereignisse mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

Die zuvor unter allen berichteten UE durchgeführte Suche nach kardiovaskulären Ereignissen ergab insgesamt 35 Ereignisse bei 29 Patienten:

- 21 Fälle bei 18 Patienten in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe
- 14 Fälle bei 11 Patienten in der Insulin degludec-Gruppe.

Von den 35 dokumentierten kardiovaskulären Ereignissen wurden 8 kardiovaskuläre Ereignisse (davon eines nicht durch die Suche identifiziert, sondern als vom Studienleiter berichtet aufgenommen) durch das EAC begutachtet. Hiervon wurden bei 3 Patienten kardiovaskuläre Ereignisse durch das EAC bestätigt (siehe oben bzw. Tabelle 4-15).

NN9068-3952 (DUAL V)

Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurde bei einem Patienten (0,4 %) in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe ein kardiovaskuläres Ereignis (Schlaganfall) durch das EAC bestätigt.

Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurden bei drei Patienten (1,1 %) in der Insulin glargin-Gruppe drei kardiovaskuläre Ereignisse (TIA, Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Tod) durch das EAC bestätigt.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin glargin bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse.

Ein Zusammenhang der in der Studie durch das EAC bestätigten kardiovaskulären Ereignisse mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

Die zuvor unter allen berichteten UE durchgeführte Suche nach kardiovaskulären Ereignissen ergab insgesamt 31 Ereignisse bei 28 Patienten:

- 10 Fälle bei 10 Patienten in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe
- 21 Fälle bei 18 Patienten in der Insulin glargin-Gruppe.

Von den 31 dokumentierten kardiovaskulären Ereignissen wurden 6 kardiovaskuläre Ereignisse durch das EAC adjudiziert. Hiervon wurden bei 4 Patienten 4 kardiovaskuläre Ereignisse durch das EAC bestätigt (siehe oben bzw. Tabelle 4-15).

4.3.1.3.1.3 Störungen der Nierenfunktion – RCT

Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Störungen der Nierenfunktion“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Zur Definition, Dokumentation und Kodierung der UE im Allgemeinen siehe Tabelle 4-64. Das für diesen Endpunkt herangezogene MESI lautet „Veränderte Nierenfunktion“ („Altered renal function“). Dieses MESI wurde <u>nicht</u> von einem unabhängigen, externen und verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee bestätigt, daher wurden die Ergebnisse der diesbezüglichen Suche angegeben (zum Identifizierungs- und Bewertungsprozess der MESI siehe 4.2.5.2, S. 57).
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 15.0 aufwärts des MedDRA kodiert.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 17.0 des MedDRA kodiert.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MESI: medical event of special interest; UE: unerwünschte Ereignisse	

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen der Nierenfunktion“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Parameter (z. B. Kreatinin-Wert) objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Parameter (z. B. Kreatinin-Wert) objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Parameter (z. B. Kreatinin-Wert) objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Störungen der Nierenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	n (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	4 (0,5)	833	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	5 (1,2)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,38 (---)	[0,10; 1,44]	---
				RR	0,39 (---)	[0,11; 1,44]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,02; 0,00]	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	8 (1,0)	833	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	12 (2,9)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,31 (---)	[0,13; 0,78]	---
				RR	0,33 (---)	[0,13; 0,79]	---
				ARR	-0,02 (---)	[-0,04; -0,00]	---
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	6 (3,0)	199	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	199	2 (1,0)	199	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	3,34 (---)	[0,66; 16,95]	---
				RR	3,28 (---)	[0,67; 15,97]	---
				ARR	0,02 (---)	[-0,01; 0,05]	---

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

Studie	N1	n (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	2 (0,7)	278	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	279	0 (0,0)	279	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	n.b.	n.b.	---
				RR	n.b.	n.b.	---
				ARR	<i>0,01 (---)</i>	<i>[-0,00; 0,02]</i>	---
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Die Rate der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 0,5 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 1,2 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bzgl. Störungen der Nierenfunktion. Ein Zusammenhang der in der Studie dokumentierten Nierenfunktionsstörungen mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Die Rate der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 1,0 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 2,9 %. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec (Relatives Risiko: 0,33; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,13; 0,79]). Ein Zusammenhang der in der Studie dokumentierten Nierenfunktionsstörungen mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Die Rate der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 3,0 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 1,0 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bzgl. Störungen der Nierenfunktion. Bei jeweils einem Patienten der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bzw. der Insulin degludec-Gruppe wurde ein Zusammenhang der in der Studie dokumentierten Nierenfunktionsstörungen mit der Behandlung als möglich bzw. wahrscheinlich betrachtet. Bei den sonstigen aufgetretenen Nierenfunktionsstörungen wurde ein diesbezüglicher Zusammenhang als unwahrscheinlich betrachtet.

NN9068-3952 (DUAL V)

Die Rate der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 0,7 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 0,0 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bzgl. Störungen der Nierenfunktion. Ein Zusammenhang der in der Studie dokumentierten Nierenfunktionsstörungen mit der Behandlung wurde bei einem Patienten der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe als möglich und bei einem anderen als unwahrscheinlich betrachtet.

4.3.1.3.1.4 Änderung des HbA_{1c}-Wertes – RCTTabelle 4-19: Operationalisierung von „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Messung des HbA _{1c} -Wertes mittels standardisierter Methodik im Zentrallabor. Die Änderung des HbA _{1c} -Wertes wurde als Differenz des nach 26 Wochen ggü. Studienbeginn dargestellt. Weiterhin wurde der Anteil der Patienten, die einen HbA _{1c} -Wert < 7 % erreichen, dargestellt.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Die Änderung des HbA _{1c} -Wertes wurde als Differenz des Wertes nach 52 Wochen ggü. Studienbeginn dargestellt.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MESI: medical event of special interest;	

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, zudem unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborparameter). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS)

durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, zudem unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborparameter). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des FAS durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, zudem unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborparameter). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des FAS durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, zudem unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborparameter). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des FAS durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Mittelwert (SD) Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	Adjustierte mittlere Änderung ggü. Stu- dienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar		
					Mittelwert- Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	833	8,3 (0,9)	6,4 (1,0)	-1,91 (0,03)	---	---	---
IDeg	413	8,3 (1,0)	6,9 (1,1)	-1,44 (0,05)	-0,47 (---)	[-0,58; -0,36]	< 0,0001 ^a
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	833	8,3 (0,9)	6,4 (1,0)	-1,85 (0,03)	---	---	---
IDeg	413	8,3 (1,0)	6,9 (1,1)	-1,39 (0,05)	-0,46 (---)	[-0,57; -0,34]	< 0,0001 ^b
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	8,7 (0,7)	6,9 (1,0)	-1,92 (0,073)	---	---	---
IDeg	199	8,8 (0,7)	8,0 (1,2)	-0,87 (0,073)	-1,05 (---)	[-1,25; -0,84]	< 0,0001 ^c
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	8,4 (0,9)	6,6 (0,9)	-1,77 (0,05)	---	---	---
IGlar	279	8,2 (0,9)	7,1 (0,9)	-1,17 (0,05)	-0,59 (---)	[-0,74; -0,45]	< 0,001 ^d
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p> <p>^a: Test auf Nicht-Unterlegenheit; der nicht prä-spezifizierte Test auf Überlegenheit ergab ebenfalls einen p-Wert von < 0,0001</p> <p>^b: 2-seitiger p-Wert</p> <p>^c: p-Wert bzgl. Test auf Überlegenheit</p> <p>^d: p-Wert bzgl. Test auf Nicht-Unterlegenheit sowie Test auf Überlegenheit</p>							

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

Der HbA_{1c}-Wert wurde in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe im Mittel um 1,91 %-Punkte (adjustiert) auf einen durchschnittlichen Wert von 6,4 % reduziert. Der HbA_{1c}-Wert wurde in der Insulin degludec-Gruppe im Mittel um 1,44 %-Punkte (adjustiert) auf einen durchschnittlichen Wert von 6,9 % reduziert. Der diesbezügliche Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid (Mittelwert-Differenz der adjustierten Änderungen ggü. Studienbeginn für Insulin degludec/Liraglutid minus Insulin degludec -0,47 %-Punkte; 95 %-KI [-0,58 %; -0,36 %], Test auf Nicht-Unterlegenheit sowie Überlegenheit; $p < 0,0001$).

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein stetiges Absinken des HbA_{1c}-Wertes für alle Studienarme ca. bis Woche 12, wobei die Reduktion unter Insulin degludec/Liraglutid am stärksten ausgeprägt war (Abbildung 8). Im Anschluss an Woche 12 zeichnete sich bezüglich des HbA_{1c}-Wertes ein Plateau mit parallelem Verlauf ab.

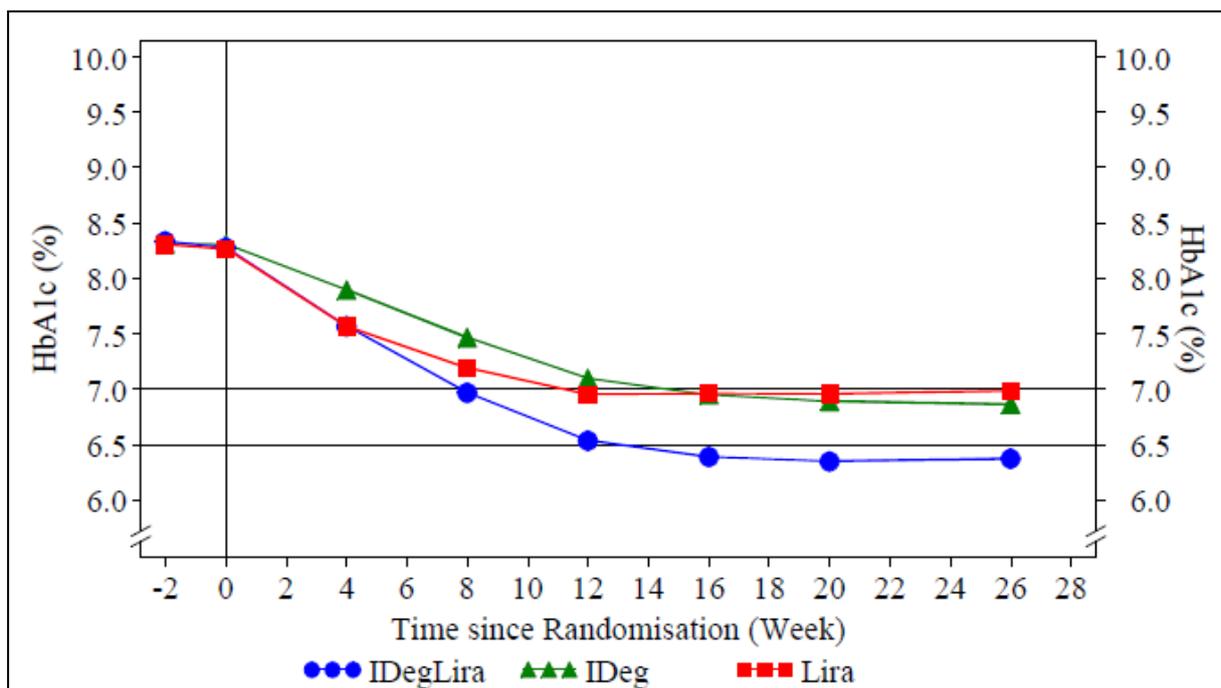


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf des HbA_{1c}-Wertes in der Studie NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Der HbA_{1c}-Wert wurde in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe im Mittel um 1,85 %-Punkte (adjustiert) auf einen durchschnittlichen Wert von 6,4 % reduziert. Der HbA_{1c}-Wert wurde in der Insulin degludec-Gruppe im Mittel um 1,39 %-Punkte (adjustiert) auf einen durchschnittlichen Wert von 6,9 % reduziert. Der diesbezügliche Unterschied war statis-

tisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid (Mittelwert-Differenz der adjustierten Änderungen ggü. Studienbeginn für Insulin degludec/Liraglutid minus Insulin degludec -0,46 %-Punkte; 95 %-KI [-0,57 %; -0,34 %]; $p < 0,0001$).

In der Extensionphase der DUAL I-Studie (ab Woche 26) zeichnete sich bezüglich des HbA_{1c}-Wertes ein Plateau mit parallelem Verlauf ab (Abbildung 9).

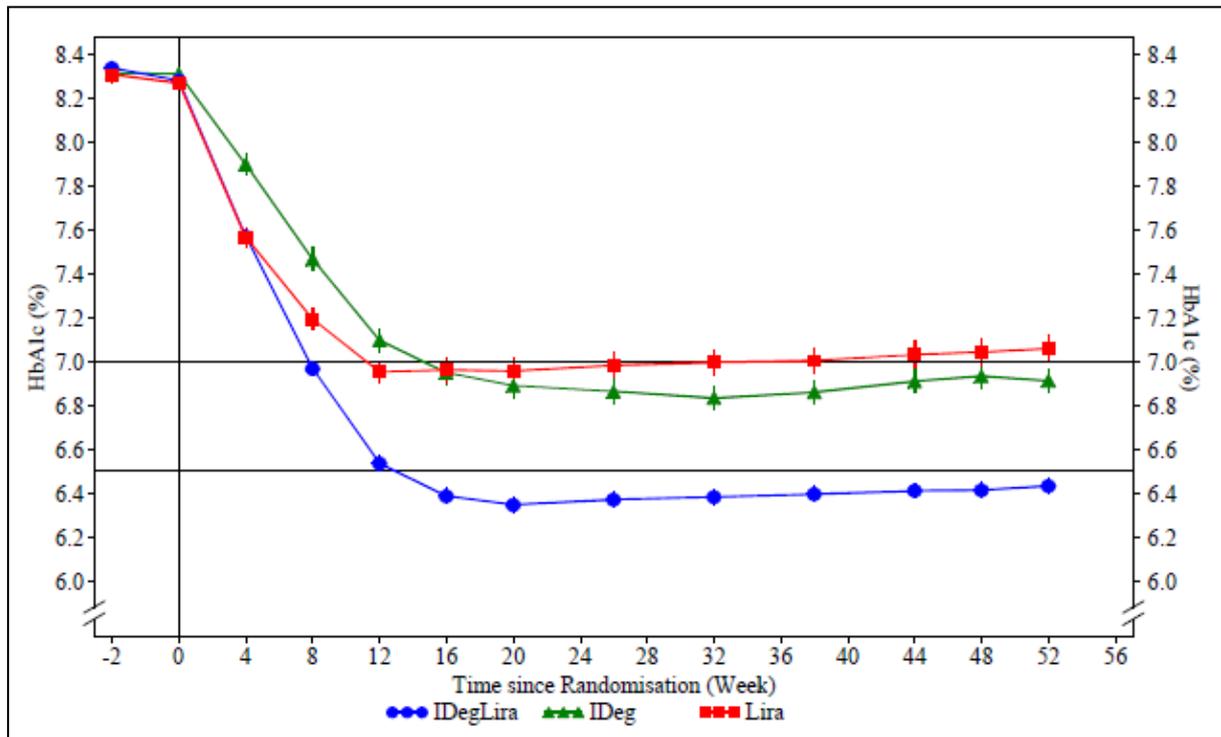


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf des HbA_{1c}-Wertes in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Teilanwendungsgebiet A2

NN9068-3912 (DUAL II)

Der HbA_{1c}-Wert wurde in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe im Mittel um 1,92 %-Punkte (adjustiert) auf einen durchschnittlichen Wert von 6,9 % reduziert. Der HbA_{1c}-Wert wurde in der Insulin degludec-Gruppe im Mittel um 0,87 %-Punkte (adjustiert) auf einen durchschnittlichen Wert von 8,0 % reduziert. Der diesbezügliche Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid (Mittelwert-Differenz der adjustierten Änderungen ggü. Studienbeginn für Insulin degludec/Liraglutid minus Insulin degludec -1,05 %-Punkte; 95 %-KI [-1,25 %; -0,84 %], Test auf Überlegenheit; $p < 0,0001$).

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein stetiges Absinken des HbA_{1c}-Wertes für beide Studienarme ca. bis Woche 16, wobei die Reduktion unter Insulin degludec/Liraglutid stärker ausge-

prägt war (Abbildung 10). Im Anschluss an Woche 16 zeichnete sich bezüglich der HbA_{1c} -Werte ein Plateau mit parallelem Verlauf der Studienarme ab.

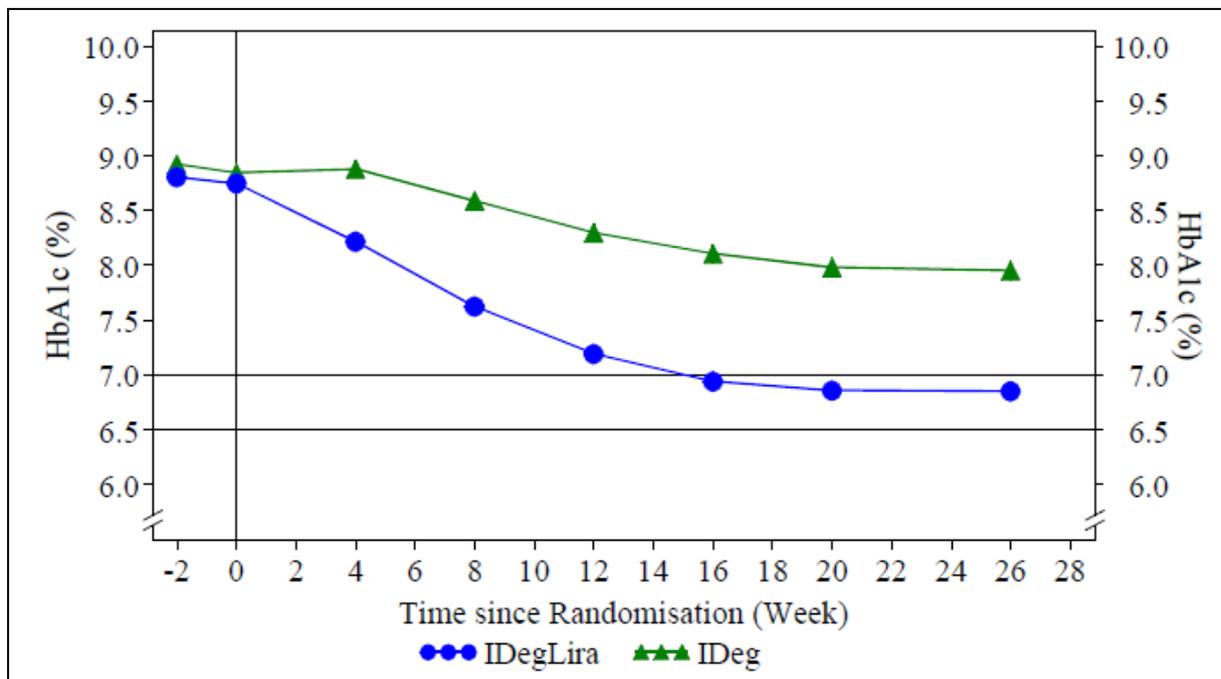


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf des HbA_{1c} -Wertes in der Studie NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3952 (DUAL V)

Der HbA_{1c} -Wert wurde in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe im Mittel um 1,77 %-Punkte (adjustiert) auf einen durchschnittlichen Wert von 6,6 % reduziert. Der HbA_{1c} -Wert wurde in der Insulin glargin-Gruppe im Mittel um 1,17 %-Punkte (adjustiert) auf einen durchschnittlichen Wert von 7,1 % reduziert. Der diesbezügliche Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid (Mittelwert-Differenz der adjustierten Änderungen ggü. Studienbeginn für Insulin degludec/Liraglutid minus Insulin glargin - 0,59 %-Punkte; 95 %-KI [-0,74 %; -0,45 %], Test auf Nicht-Unterlegenheit sowie Test auf Überlegenheit $p < 0,001$).

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein stetiges Absinken des HbA_{1c} -Wertes für beide Studienarme ca. bis Woche 16, wobei die Reduktion unter Insulin degludec/Liraglutid stärker ausgeprägt war (Abbildung 11). Im Anschluss an Woche 16 zeichnete sich bezüglich der HbA_{1c} -Werte ein Plateau mit parallelem Verlauf der Studienarme ab.

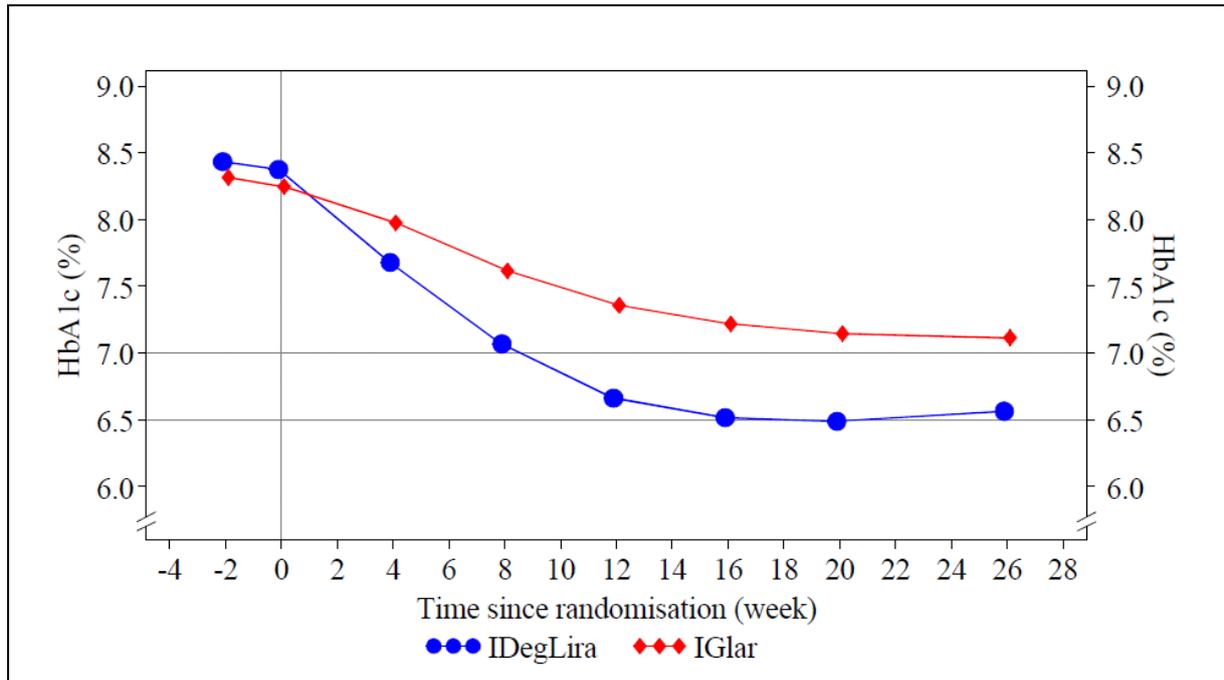
Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf des HbA_{1c}-Wertes in der Studie NN9068-3952 (DUAL V)

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „HbA_{1c}-Responder“ (HbA_{1c}-Wert < 7 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Anzahl Patienten, die einen HbA _{1c} -Wert < 7 % erreichen (%)	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1						
NN9068-3697 (DUAL I)						
IDegLira	833	671 (80,6)	---	---	---	---
IDeg	413	269 (65,1)	OR ^a	2,38 ^a (---)	[1,78; 3,18] ^a	< 0,0001 ^a
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)						
IDegLira	833	651 (78,2)	---	---	---	---
IDeg	413	258 (62,5)	OR ^a	2,35 ^a (---)	[1,77; 3,13] ^a	< 0,0001 ^a
Teilanwendungsgebiet A2						
NN9068-3912 (DUAL II)						
IDegLira	199	120 (60,3)	---	---	---	---
IDeg	199	46 (23,1)	OR ^b	5,44 ^b (---)	[3,42; 8,66] ^b	< 0,0001 ^b
NN9068-3952 (DUAL V)						
IDegLira	278	199 (71,6)	---	---	---	---
IGlar	279	131 (47,0)	OR ^c	3,45 ^c (---)	[2,36; 5,05] ^c	< 0,001 ^c
<p>DUAL: DUAL Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>^a: Logistische Regression mit Logit-Link und Behandlung, Region, HbA_{1c}-Stratum zu Studienbeginn, Teilnahme an der Substudie und vorangegangener OAD-Behandlung als fixe Faktoren und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als Kovariate; 2-seitiger p-Wert</p> <p>^b: Logistische Regression mit Logit-Link und Behandlung, Region und vorangegangener antidiabetischer Behandlung als fixe Faktoren und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als Kovariate; 2-seitiger p-Wert</p> <p>^c: Logistische Regression mit Logit-Link und Behandlung und Region als fixe Faktoren und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als Kovariate; 2-seitiger p-Wert</p>						

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Der Anteil Patienten, die zum Studienende einen HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 % erreicht haben, war in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe mit 80,6 % signifikant höher als in der Insulin degludec-Gruppe mit 65,1 %. Das adjustierte OR betrug 2,38; 95 %-KI [1,78; 3,18]; p < 0,0001). Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid hatten eine mehr als 2-mal höhere Chance, das Therapieziel bezüglich HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen, als Patienten unter Insu-

lin degludec. Dieser Zielwert von $< 7\%$ ist im Einklang mit den von der NVL empfohlenen individuellen Therapiezielen [20].

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Der Anteil Patienten, die zum Studienende einen HbA_{1c}-Zielwert $< 7,0\%$ erreicht haben, war in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe mit $78,2\%$ signifikant höher als in der Insulin degludec-Gruppe mit $62,5\%$. Das adjustierte OR betrug $2,35$; 95% -KI [$1,77$; $3,13$]; $p < 0,0001$). Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid hatten eine mehr als 2-mal höhere Chance, das Therapieziel bezüglich HbA_{1c}-Wert $< 7\%$ zu erreichen, als Patienten unter Insulin degludec. Dieser Zielwert von $< 7\%$ ist im Einklang mit den von der NVL empfohlenen individuellen Therapiezielen [20].

Teilanwendungsgebiet A2

NN9068-3912 (DUAL II)

Der Anteil Patienten, die zum Studienende einen HbA_{1c}-Zielwert $< 7,0\%$ erreicht haben, war in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe mit $60,3\%$ signifikant höher als in der Insulin degludec-Gruppe mit $23,1\%$. Das adjustierte OR betrug $5,44$; 95% -KI [$3,42$; $8,66$]; $p < 0,0001$). Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid hatten eine mehr als 5-mal höhere Chance, das Therapieziel bezüglich HbA_{1c}-Wert $< 7\%$ zu erreichen, als Patienten unter Insulin degludec. Dieser Zielwert von $< 7\%$ ist im Einklang mit den von der NVL empfohlenen individuellen Therapiezielen [20].

NN9068-3952 (DUAL V)

Der Anteil Patienten, die zum Studienende einen HbA_{1c}-Zielwert $< 7,0\%$ erreicht haben, war in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe mit $71,6\%$ signifikant höher als in der Insulin glargin-Gruppe mit $47,0\%$. Das adjustierte OR betrug $3,45$; 95% -KI [$2,36$; $5,05$]; $p < 0,001$). Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid hatten eine mehr als 3,5-mal höhere Chance, das Therapieziel bezüglich HbA_{1c}-Wert $< 7\%$ zu erreichen, als Patienten unter Insulin glargin. Dieser Zielwert von $< 7\%$ ist im Einklang mit den von der NVL empfohlenen individuellen Therapiezielen [20].

4.3.1.3.1.5 Lebensqualität mittels SF-36 – RCT

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Lebensqualität mittels SF-36“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3952 (DUAL V)	Mittlere Änderung der SF-36-Scores nach 26 Wochen gegenüber Studienbeginn sowohl für Summen- als auch für Subscores.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; SF-36: Short Form Health Survey-36	

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität mittels SF-36“ 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
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Aufgrund des Fehlens der Verblindung der Patienten konnte die Möglichkeit einer Verzerrung durch Kenntnis der Behandlungsgruppe nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des FAS durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels SF-36 (Domäne psychisches Wohlbefinden)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	Mittelwert (SD) Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	Adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE) ^{b, c}	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE) ^c	95 %-KI ^c	p-Wert ^c
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3952 (DUAL V)							
Summenscore psychisches Wohlbefinden							
IDegLira	278	46,7 (11,4)	48,4 (9,9)	1,3 (0,5)	---	---	---
IGlar	277	48,1 (9,9)	49,1 (10,0)	1,3 (0,5)	-0,1 (---)	[-1,5; 1,3]	0,928
Subscore Vitalität							
IDegLira	278	50,8 (10,3)	53,0 (9,6)	2,0 (0,5)	---	---	---
IGlar	277	51,2 (9,8)	52,7 (10,2)	1,6 (0,5)	0,4 (---)	[-0,8; 1,7]	0,498
Subscore soziale Funktionsfähigkeit							
IDegLira	278	47,2 (10,4)	48,7 (9,3)	1,0 (0,5)	---	---	---
IGlar	277	48,8 (8,9)	49,0 (8,9)	0,6 (0,5)	0,4 (---)	[-0,9; 1,8]	0,546
Subscore emotionale Rollenfunktion							
IDegLira	277	45,3 (11,6)	46,2 (10,2)	0,6 (0,6)	---	---	---
IGlar	277	46,1 (10,8)	45,5 (11,3)	-0,4 (0,6)	0,9 (---)	[-0,7; 2,6]	0,250
Subscore psychische Gesundheit							
IDegLira	278	45,9 (11,4)	47,8 (10,4)	1,4 (0,5)	---	---	---
IGlar	277	47,6 (10,8)	48,6 (10,5)	1,5 (0,5)	-0,0 (---)	[-1,5; 1,4]	0,949
ANCOVA: Kovarianzanalyse; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form Health Survey-36							
Auswertungsart und –kollektiv: FAS, LOCF							
^a : Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen							
^b : Kleinstquadratmethode							
^c : ANCOVA mit Behandlung und Region als fixe Effekte und Wert zu Studienbeginn als Kovariate							
Ein höherer Wert steht für einen besseren Gesundheitszustand.							

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels SF-36 (Domäne körperliches Wohlbefinden)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	Mittelwert (SD) Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	Adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE) ^{b, c}	IDegLira vs. IGlar		
					Mittelwert-Differenz (SE) ^c	95 %-KI ^c	p-Wert ^c
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3952 (DUAL V)							
Summenscore körperliches Wohlbefinden							
IDegLira	278	47,4 (9,0)	49,0 (8,1)	1,5 (0,4)	---	---	---
IGlar	277	47,7 (8,4)	47,2 (9,2)	-0,5 (0,4)	1,9 (---)	[0,8; 3,1]	< 0,001
Subscore körperliche Funktionsfähigkeit							
IDegLira	278	47,0 (10,0)	47,6 (9,4)	0,5 (0,5)	---	---	---
IGlar	277	47,5 (9,1)	46,5 (10,2)	-0,9 (0,5)	1,4 (---)	[0,0; 2,7]	0,045
Subscore körperliche Rollenfunktion							
IDegLira	277	46,6 (10,1)	47,8 (8,9)	1,0 (0,5)	---	---	---
IGlar	277	47,2 (10,1)	46,7 (9,9)	-0,3 (0,5)	1,3 (---)	[-0,0; 2,6]	0,051
Subscore körperliche Schmerzen							
IDegLira	278	49,4 (11,2)	51,2 (10,4)	1,6 (0,6)	---	---	---
IGlar	277	50,0 (11,0)	49,4 (11,7)	-0,4 (0,6)	2,0 (---)	[0,4; 3,6]	0,012
Subscore allgemeine Gesundheit							
IDegLira	278	42,9 (9,0)	46,2 (8,9)	3,2 (0,4)	---	---	---
IGlar	276	43,6 (9,3)	45,0 (9,1)	1,5 (0,4)	1,7 (---)	[0,4; 2,9]	0,008
ANCOVA: Kovarianzanalyse; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form Health Survey-36							
Auswertungsart und –kollektiv: FAS, LOCF							
^a : Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen							
^b : Kleinstquadratmethode							
^c : ANCOVA mit Behandlung und Region als fixe Effekte und Wert zu Studienbeginn als Kovariate							
Ein höherer Wert steht für einen besseren Gesundheitszustand.							

SF-36 - Domäne psychisches Wohlbefinden NN9068-3952 (DUAL V)

Summenscore psychisches Wohlbefinden: Sowohl für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid als auch unter Insulin glargin ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung in Höhe von 1,3 Punkten bezüglich dieses Summenscores. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (adjustierte Mittelwertdifferenz -0,1; 95 %-KI [-1,5; 1,3]; $p = 0,928$).

Subscore Vitalität: Sowohl für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid als auch unter Insulin glargin ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung bezüglich dieses Subscores: 2,0 Punkte unter Insulin degludec/Liraglutid und 1,6 Punkte unter Insulin glargin. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (adjustierte Mittelwertdifferenz 0,4; 95 %-KI [-0,8; 1,7]; $p = 0,498$).

Subscore soziale Funktionsfähigkeit: Sowohl für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid als auch unter Insulin glargin ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung bezüglich dieses Subscores: 1,0 Punkte unter Insulin degludec/Liraglutid und 0,6 Punkte unter Insulin glargin. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (adjustierte Mittelwertdifferenz 0,4; 95 %-KI [-0,9; 1,8]; $p = 0,546$).

Subscore emotionale Rollenfunktion: Für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung in Höhe von 0,6 Punkten bezüglich dieses Subscores; für die Patienten unter Insulin glargin ergab sich in diesem Zeitraum eine Verschlechterung in Höhe von 0,4 Punkten. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (adjustierte Mittelwertdifferenz 0,9; 95 %-KI [-0,7; 2,6]; $p = 0,250$).

Subscore psychische Gesundheit: Sowohl für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid als auch unter Insulin glargin ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung bezüglich dieses Subscores: 1,4 Punkte unter Insulin degludec/Liraglutid und 1,5 Punkte unter Insulin glargin. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (adjustierte Mittelwertdifferenz -0,0; 95 %-KI [-1,5; 1,4]; $p = 0,949$).

SF-36 - Domäne körperliches Wohlbefinden

Summenscore körperliches Wohlbefinden: Für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung in Höhe von 1,5 Punkten bezüglich dieses Subscores; für die Patienten unter Insulin glargin ergab sich in diesem Zeitraum eine Verschlechterung in Höhe von 0,5 Punkten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid (adjustierte Mittelwertdifferenz 1,9; 95 %-KI [0,8; 3,1]; $p < 0,001$).

Subscore körperliche Funktionsfähigkeit: Für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung in Höhe von 0,5 Punkten bezüglich dieses Subscores; für die Patienten unter Insulin glargin ergab sich in

diesem Zeitraum eine Verschlechterung in Höhe von 0,9 Punkten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid (adjustierte Mittelwertdifferenz 1,4; 95 %-KI [0,0; 2,7]; $p = 0,045$).

Subscore körperliche Rollenfunktion: Für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung in Höhe von 1,0 Punkten bezüglich dieses Subscores; für die Patienten unter Insulin glargin ergab sich in diesem Zeitraum eine Verschlechterung in Höhe von 0,3 Punkten. Es zeigte sich knapp kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (adjustierte Mittelwertdifferenz 1,3; 95 %-KI [-0,0; 2,6]; $p = 0,051$).

Subscore körperliche Schmerzen: Für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung in Höhe von 1,6 Punkten bezüglich dieses Subscores; für die Patienten unter Insulin glargin ergab sich in diesem Zeitraum eine Verschlechterung in Höhe von 0,4 Punkten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid (adjustierte Mittelwertdifferenz 2,0; 95 %-KI [0,4; 3,6]; $p = 0,012$).

Subscore allgemeine Gesundheit: Sowohl für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid als auch unter Insulin glargin ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung bezüglich dieses Subscores: 3,2 Punkte unter Insulin degludec/Liraglutid und 1,5 Punkte unter Insulin glargin. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid (adjustierte Mittelwertdifferenz 1,7; 95 %-KI [0,4; 2,9]; $p = 0,008$).

4.3.1.3.1.6 Lebensqualität mittels TRIM-D – RCT

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Lebensqualität mittels TRIM-D“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3952 (DUAL V)	Mittlere Änderung der TRIM-D Scores nach 26 Wochen gegenüber Studienbeginn sowohl für Summen- als auch für Subscores.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; TRIM-D: Treatment Related Impact Measure for Diabetes	

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität mittels TRIM-D“ 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
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Aufgrund des Fehlens der Verblindung der Patienten konnte die Möglichkeit einer Verzerrung durch Kenntnis der Behandlungsgruppe nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des FAS durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Lebensqualität mittels TRIM-D“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	Mittelwert (SD) Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	Adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE) ^{b, c}	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE) ^c	95 %-KI ^c	p-Wert ^c
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3952 (DUAL V)							
Gesamtscore TRIM-D Total							
IDegLira	278	74,6 (13,2)	82,1 (13,1)	7,7 (0,7)	---	---	---
IGlar	275	73,6 (12,5)	78,9 (12,6)	4,9 (0,7)	2,8	[0,9; 4,7]	0,003
Belastung durch die Therapie							
IDegLira	278	66,0 (21,4)	76,1 (20,5)	10,4 (1,1)	---	---	---
IGlar	275	64,4 (18,6)	71,6 (19,7)	6,7 (1,1)	3,7	[0,7; 6,8]	0,017
Tägliches Leben							
IDegLira	278	82,9 (17,0)	85,4 (17,4)	2,9 (0,9)	---	---	---
IGlar	275	81,4 (16,9)	83,5 (17,5)	1,6 (1,0)	1,3	[-1,3; 4,0]	0,332
Diabetes Management							
IDegLira	278	57,5 (19,7)	71,3 (19,9)	14,1 (1,1)	---	---	---
IGlar	275	56,3 (20,8)	63,7 (18,8)	6,9 (1,1)	7,2	[4,2; 10,2]	< 0,001
Compliance							
IDegLira	278	82,0 (17,9)	88,3 (14,8)	6,6 (0,8)	---	---	---
IGlar	275	81,4 (16,9)	87,3 (15,8)	5,5 (0,8)	1,1	[-1,2; 3,5]	0,342
Psychologische Gesundheit							
IDegLira	278	83,1 (16,4)	88,3 (14,2)	5,3 (0,8)	---	---	---
IGlar	275	82,6 (16,4)	86,7 (15,2)	3,8 (0,8)	1,5	[-0,7; 3,6]	0,176
ANCOVA: Kovarianzanalyse; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TRIM-D: Treatment-Related Impact Measure for Diabetes							
Auswertungsart und –kollektiv: FAS, LOCF							
^a : Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen							
^b : Kleinstquadratmethode							
^c : ANOVA mit Behandlung und Region als fixe Effekte und Wert zu Studienbeginn als Kovariate							
Ein höherer Wert steht für einen besseren Gesundheitszustand.							

Gesamtscore TRIM-D Total: Sowohl für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid als auch unter Insulin glargin ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung bezüglich

lich des Gesamtscores TRIM-D Total: 7,7 Punkte unter Insulin degludec/Liraglutid und 4,9 Punkte unter Insulin glargin. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid (adjustierte Mittelwertdifferenz 2,8; 95 %-KI [0,9; 4,7]; $p = 0,003$).

Belastung durch die Therapie: Sowohl für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid als auch unter Insulin glargin ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung bezüglich dieses Subscores: 10,4 Punkte unter Insulin degludec/Liraglutid und 6,7 Punkte unter Insulin glargin. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/ Liraglutid (adjustierte Mittelwertdifferenz 3,7; 95 %-KI [0,7; 6,8]; $p = 0,017$).

Tägliches Leben: Sowohl für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid als auch unter Insulin glargin ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung bezüglich dieses Subscores: 2,9 Punkte unter Insulin degludec/Liraglutid und 1,6 Punkte unter Insulin glargin. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (adjustierte Mittelwertdifferenz 1,3; 95 %-KI [-1,3; 4,0]; $p = 0,332$).

Diabetes Management: Sowohl für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid als auch unter Insulin glargin ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung bezüglich dieses Subscores: 14,1 Punkte unter Insulin degludec/Liraglutid und 6,9 Punkte unter Insulin glargin. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/ Liraglutid (adjustierte Mittelwertdifferenz 7,2; 95 %-KI [4,2; 10,2]; $p < 0,001$).

Compliance: Sowohl für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid als auch unter Insulin glargin ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung bezüglich dieses Subscores: 6,6 Punkte unter Insulin degludec/Liraglutid und 5,5 Punkte unter Insulin glargin. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (adjustierte Mittelwertdifferenz 1,1; 95 %-KI [-1,2; 3,5]; $p = 0,342$).

Psychologische Gesundheit: Sowohl für die Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid als auch unter Insulin glargin ergab sich nach 26 Behandlungswochen eine Verbesserung bezüglich dieses Subscores: 5,3 Punkte unter Insulin degludec/Liraglutid und 3,8 Punkte unter Insulin glargin. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (adjustierte Mittelwertdifferenz 1,5; 95 %-KI [-0,7; 3,6]; $p = 0,176$).

4.3.1.3.1.7 Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt – RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	<p>Anteil Patienten mit bestätigten Hypoglykämien (siehe blaue Markierung in folgender Abbildung) gemäß DUAL-Studien-Definition, definiert als Pool aus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht schweren Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Plasmaglucoese < 3,1 mmol/l (56 mg/dl) und Hypoglykämie-typische Symptome, die durch den Patienten selbst behandelt werden konnten, oder • dokumentierte Plasmaglucoese < 3,1 mmol/l (56 mg/dl) oder dokumentierte (Voll-) Blutglucose < 2,8 mmol/l (50 mg/dl) ohne Hypoglykämie-typische Symptome • Schwere Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämie, bei der der Patient Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon bzw. andere Wiederbelebensmaßnahmen benötigt. <div data-bbox="419 857 1390 1451" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <pre> graph TD A[Vermutete Hypoglykämie oder routinemäßige Plasmaglucoesemessung] --> B{Patient kann sich selber helfen?} B -- Ja --> C[Plasmaglucoese < 3,1 mmol/l (56 mg/dl)#] B -- Nein --> D[Nicht klassifiziert als bestätigte Hypoglykämie] C -- Ja --> E[bestätigte Hypoglykämie] C -- Nein --> D E --> F[Nicht schwere Hypoglykämie] E --> G[Schwere Hypoglykämie] </pre> <p># Mit oder ohne Symptome; im Zeitraum der Behandlung mit dem Studienmedikament aufgetreten; Eintreten des Ereignisses ab dem ersten Tag der Exposition mit der Studienmedikation und nicht später als 7 Tage nach der letzten Behandlung</p> </div>
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.

Studie	Operationalisierung
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
ADA: American Diabetes Association; DUAL: Dual Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes	

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes bzw. die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes bzw. die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes bzw. die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlax	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	263 (31,9)	833	Rate Ratio	0,69 (---)	[0,54; 0,89]	0,0041
IDeg	412	159 (38,6)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,74 (---)	[0,57; 0,94]	---
				OR adjustiert	0,73 (---)	[0,57; 0,93]	---
				RR	0,83 (---)	[0,71; 0,97]	---
				RR adjustiert	0,82 (---)	[0,70; 0,96]	---
				ARR	-0,07 (---)	[-0,13; -0,01]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	327 (39,6)	833	Rate Ratio	0,63 (---)	[0,50; 0,80]	0,0001
IDeg	412	203 (49,3)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,66 (---)	[0,52; 0,84]	---
				OR adjustiert	0,66 (---)	[0,52; 0,84]	---
				RR	0,79 (---)	[0,69; 0,90]	---
				RR adjustiert	0,79 (---)	[0,70; 0,90]	---
				ARR	-0,10 (---)	[-0,16; -0,04]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	----

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlär	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	48 (24,1)	199	Rate Ratio	0,66 (---)	[0,39; 1,13]	0,1330
IDeg	199	49 (24,6)	199	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,02 (---)	[0,64; 1,63]	---
				OR adjustiert	0,97 (---)	[0,61; 1,56]	---
				RR	1,02 (---)	[0,73; 1,43]	---
				RR adjustiert	1,00 (---)	[0,72; 1,40]	---
				ARR	-0,00 (---)	[-0,08; 0,08]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	79 (28,4)	278	Rate Ratio	0,43 (---)	[0,30; 0,61]	< 0,0001
IGlar	279	137 (49,1)	279	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,40 (---)	[0,28; 0,58]	---
				OR adjustiert	0,41 (---)	[0,28; 0,58]	---
				RR	0,59 (---)	[0,48; 0,73]	---
				RR adjustiert	0,59 (---)	[0,47; 0,73]	---
				ARR	-0,21 (---)	[-0,29; -0,13]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlär: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Der Anteil Patienten mit „bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 31,9 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 38,6 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,82; 95 %-KI [0,70; 0,96]). Dabei war auch die Rate der bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin degludec (Rate Ratio: 0,69; 95 %-KI [0,54; 0,89]; p = 0,0041).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 12 dargestellten „bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

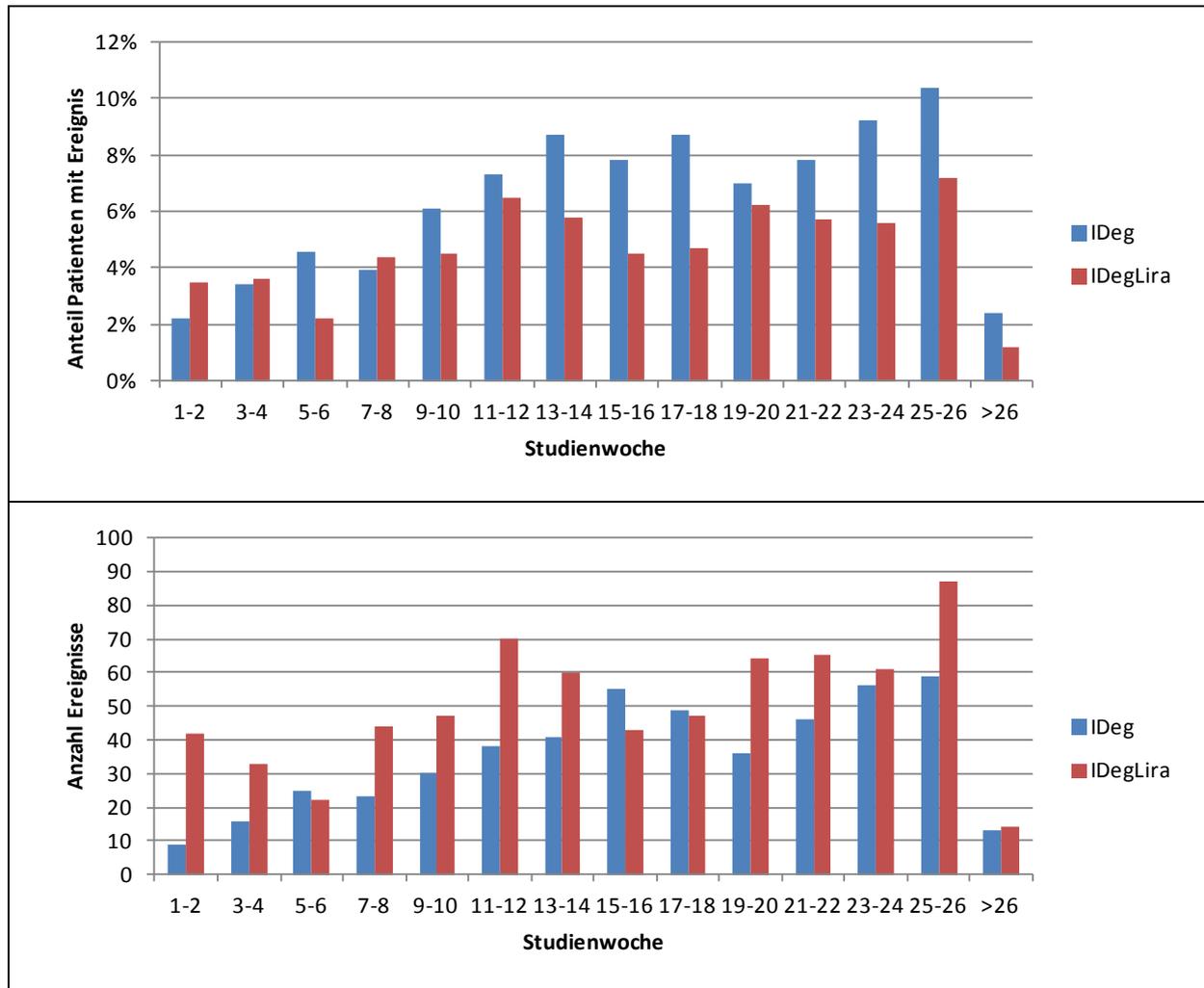


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt in der Studie NN9068-3697 (DUAL I); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Der Anteil Patienten mit „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 39,6 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 49,3 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,79; 95 %-KI [0,70; 0,90]). Dabei war auch die Rate der bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin degludec (Rate Ratio: 0,63; 95 %-KI [0,50; 0,80]; p = 0,0001).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 13 dargestellten „bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis

als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

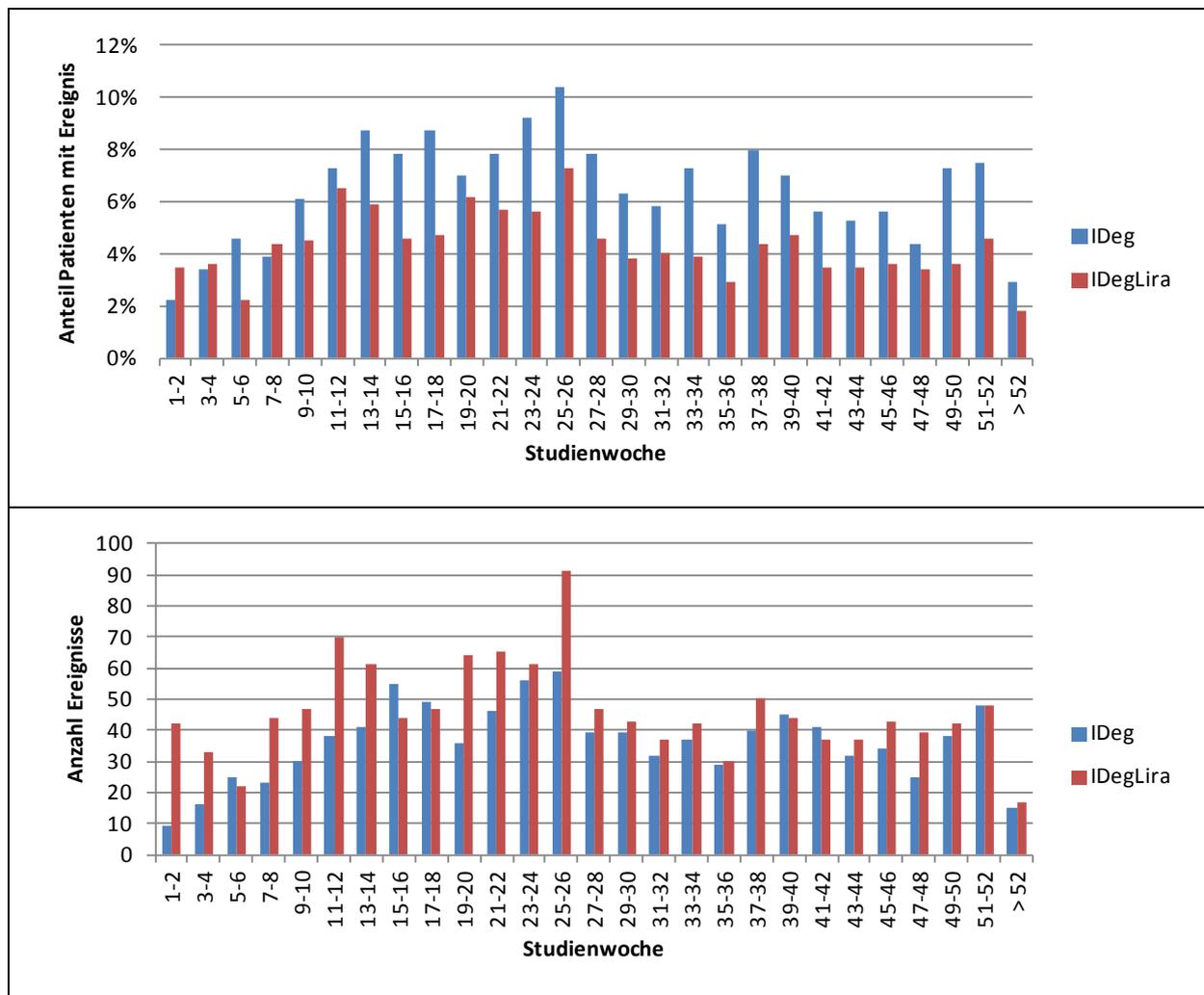


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413

Teilanwendungsgebiet A2

NN9068-3912 (DUAL II)

Der Anteil Patienten mit „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 24,1 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 24,6 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec (Rate Ratio: 0,66; 95 %-KI [0,39; 1,13]; p = 0,1330 / Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 1,00; 95 %-KI [0,72; 1,40]).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 14 dargestellten „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

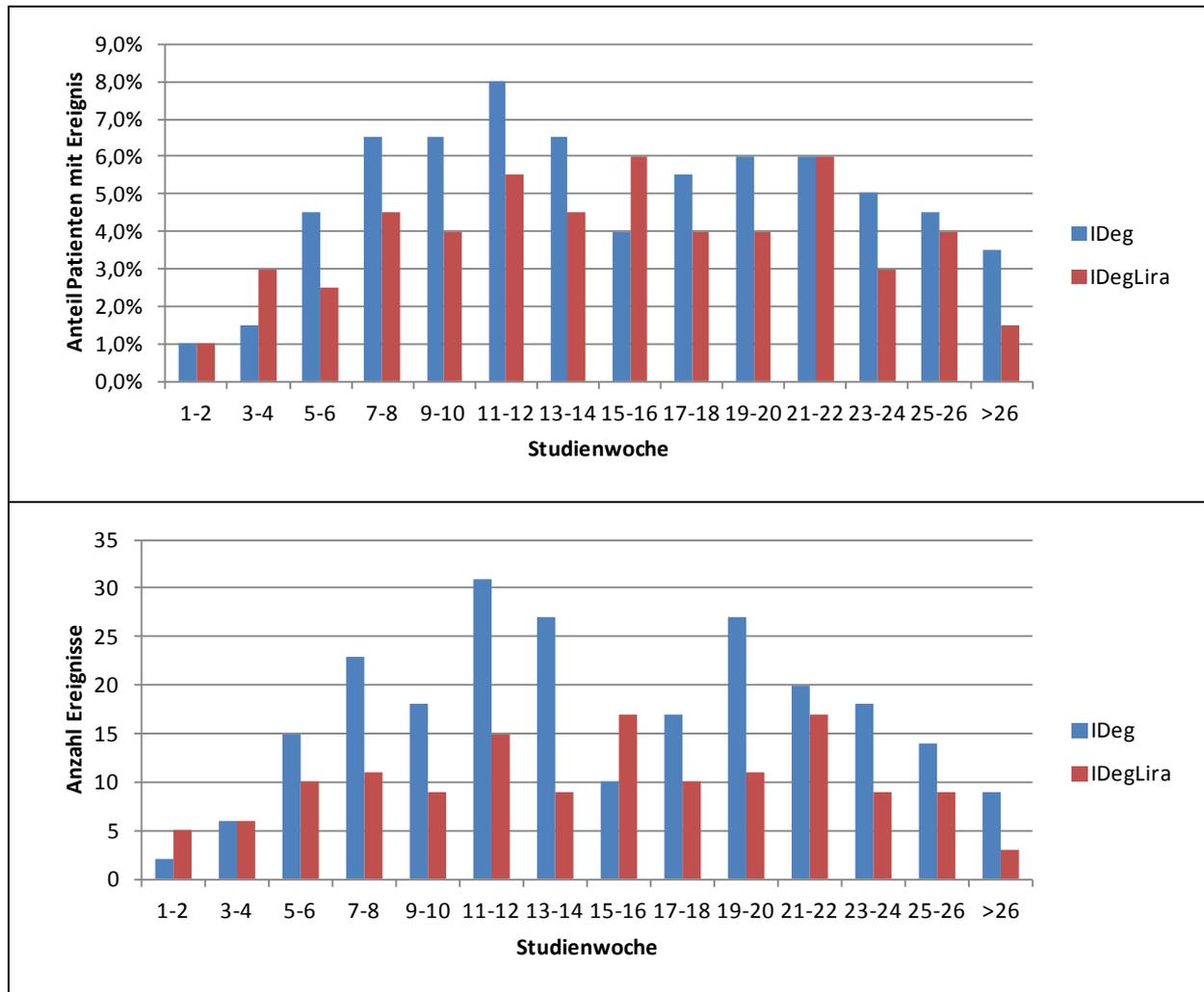


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt in der Studie NN9068-3912 (DUAL II); n (IDegLira) = 199; n (IDeg) = 199

NN9068-3952 (DUAL V)

Der Anteil Patienten mit „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 28,4 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 49,1 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,59; 95 %-KI [0,47; 0,73]). Dabei war auch die Rate der bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) unter Insulin degludec/Liraglutid

statistisch signifikant niedriger vs. Insulin glargin (Rate Ratio: 0,43; 95 %-KI [0,30; 0,61]; $p < 0,0001$).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 15 dargestellten „bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

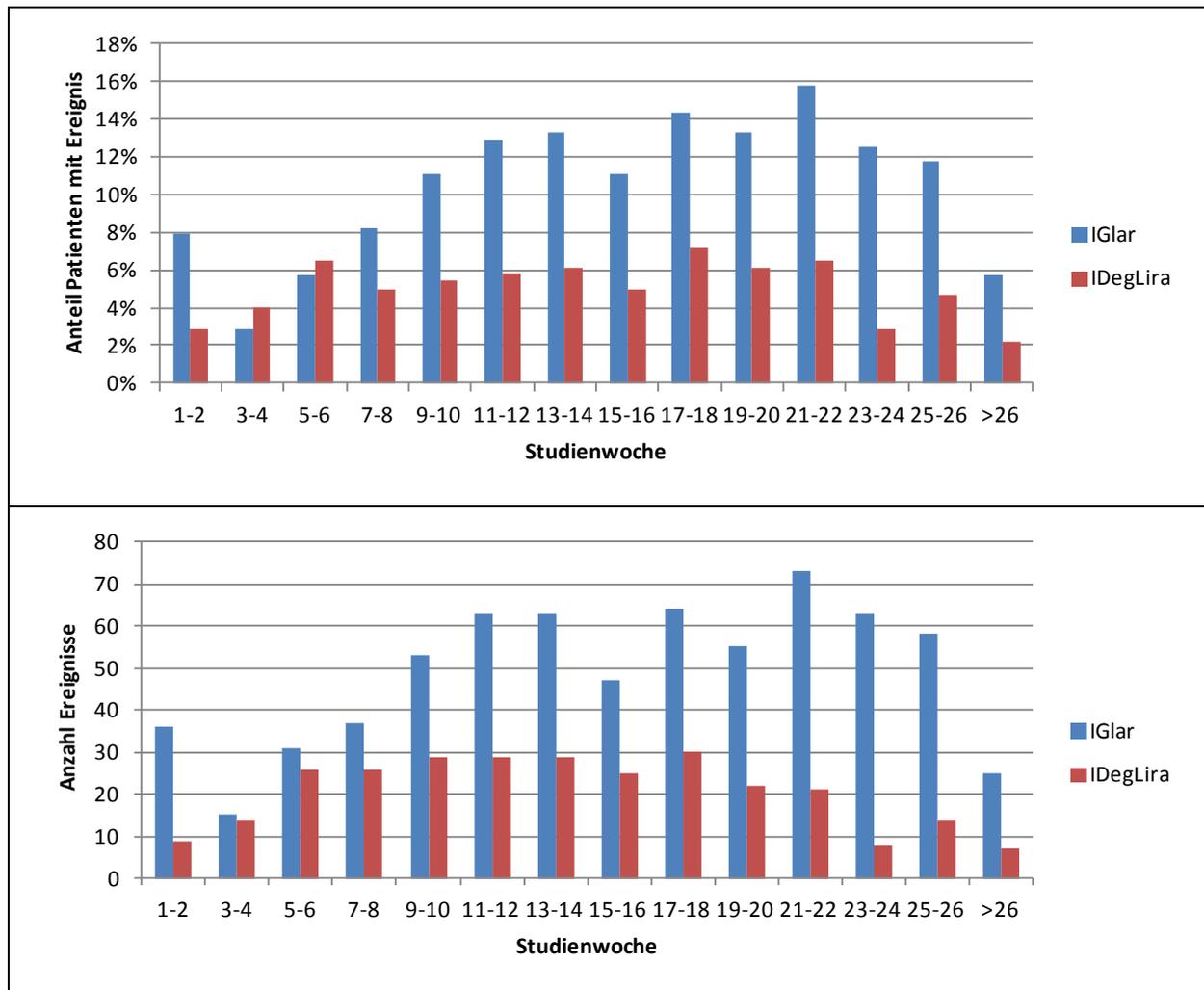


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt in der Studie NN9068-3952 (DUAL V); n (IDegLira) = 278; n (IGlar) = 279

4.3.1.3.1.8 Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Langfristige Blutzuckersenkung ^a	Hypoglykämien ^b	Gemeinsame Betrachtung
Teilanwendungsgebiet A1				
NN9068-3697 (DUAL I)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
Teilanwendungsgebiet A2				
NN9068-3912 (DUAL II)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien	Vorteil für IDegLira
NN9068-3952 (DUAL V)	IDegLira vs. IGLar	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin ^a : siehe Tabelle 4-21; ^b : siehe Tabelle 4-32				

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-32).

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-32).

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien vergleichbar (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-32).

NN9068-3952 (DUAL V)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-32).

4.3.1.3.1.9 Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich – RCT

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Zur Definition der bestätigten Hypoglykämien gemäß DUAL-Studien-Definition siehe Tabelle 4-30. In der Nacht aufgetretene Hypoglykämien (0:01-05:59 Uhr, beide Zeitpunkte inklusive) wurden separat mit den gleichen Definitionen wie in Tabelle 4-30 erfasst.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes	

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes bzw. die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes bzw. die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes bzw. die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	53 (6,4)	833	Rate Ratio	0,87 (---)	[0,52; 1,46]	0,5963
IDeg	412	34 (8,3)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,76 (---)	[0,48; 1,19]	---
				OR adjustiert	0,74 (---)	[0,47; 1,16]	---
				RR	0,76 (---)	[0,50; 1,15]	---
				RR adjustiert	0,75 (---)	[0,50; 1,13]	---
				ARR	-0,02 (---)	[-0,05; 0,01]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	76 (9,2)	833	Rate Ratio	0,68 (---)	[0,44; 1,06]	0,0912
IDeg	412	57 (13,8)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,63 (---)	[0,43; 0,91]	---
				OR adjustiert	0,62 (---)	[0,43; 0,89]	---
				RR	0,65 (---)	[0,47; 0,90]	---
				RR adjustiert	0,65 (---)	[0,47; 0,90]	---
				ARR	-0,05 (---)	[-0,09; -0,01]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	12 (6,0)	199	Rate Ratio	0,81 (---)	[0,35; 1,90]	0,6311
IDeg	199	17 (8,5)	199	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,74 (---)	[0,34; 1,62]	---
				OR adjustiert	0,72 (---)	[0,33; 1,58]	---
				RR	0,77 (---)	[0,38; 1,55]	---
				RR adjustiert	0,75 (---)	[0,37; 1,51]	---
				ARR	-0,03 (---)	[-0,08; 0,03]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	17 (6,1)	278	Rate Ratio	0,17 (---)	[0,10; 0,31]	< 0,0001
IGlar	279	68 (24,4)	279	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,21 (---)	[0,12; 0,37]	---
				OR adjustiert	0,21 (---)	[0,12; 0,36]	---
				RR	0,27 (---)	[0,16; 0,44]	---
				RR adjustiert	0,26 (---)	[0,16; 0,44]	---
				ARR	-0,18 (---)	[-0,24; -0,12]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Der Anteil Patienten mit „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 6,4 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 8,3 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec (Rate Ratio: 0,87; 95 %-KI [0,52; 1,46]; $p = 0,5963$ / Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c} -Wert zu Studienbeginn: 0,75; 95 %-KI [0,50; 1,13]).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 16 dargestellten „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

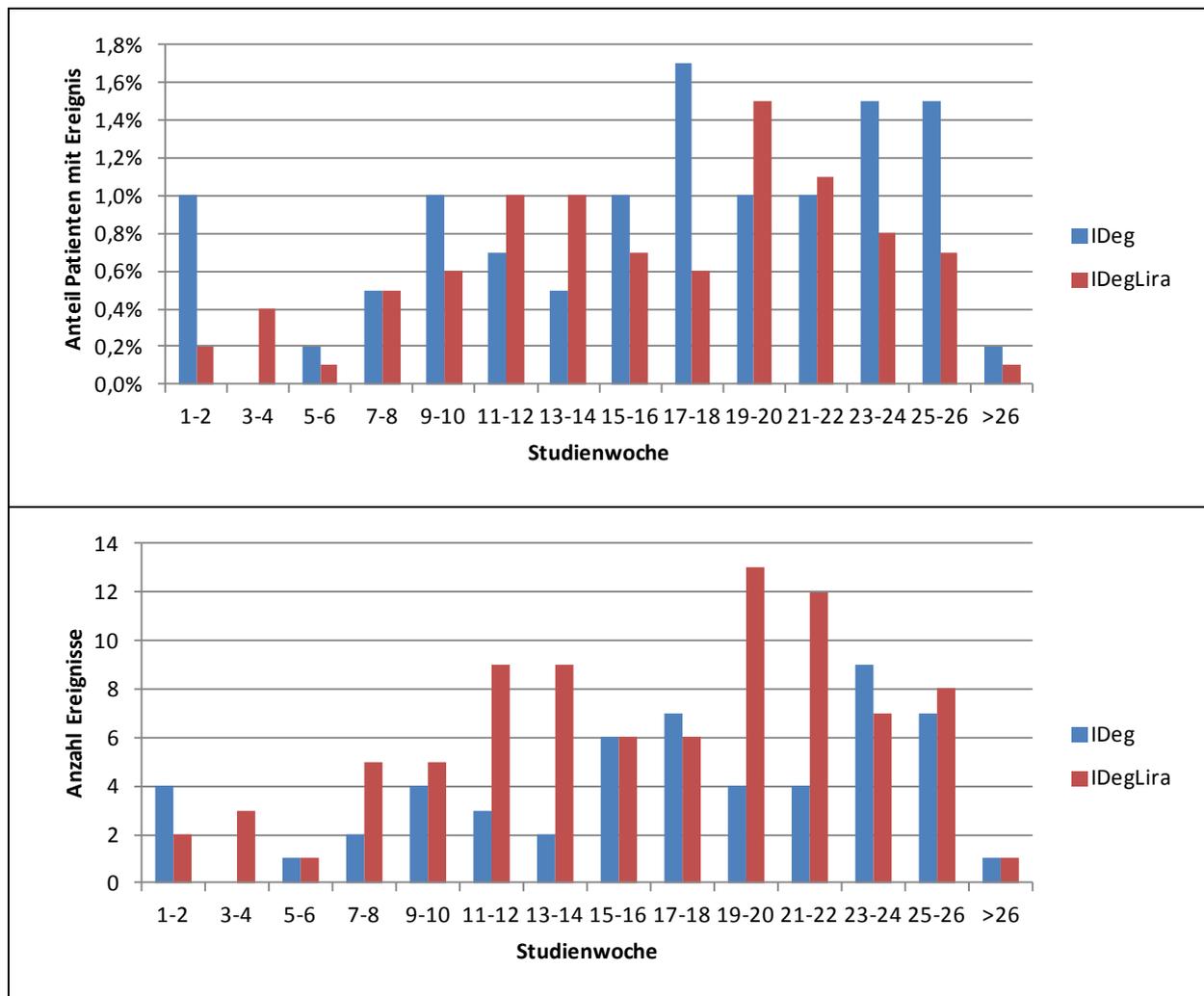


Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich in der Studie NN9068-3697 (DUAL I) ; n (IDegLira) = 833; n (IDeg)=413

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Der Anteil Patienten mit „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 9,2 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 13,8 %. Bei Betrachtung des relativen Risikos zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec (Rate Ratio: 0,68; 95 %-KI [0,44; 1,06]; $p = 0,0912$ / Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c} -Wert zu Studienbeginn: 0,65; 95 %-KI [0,47; 0,90]).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 17 dargestellten „bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

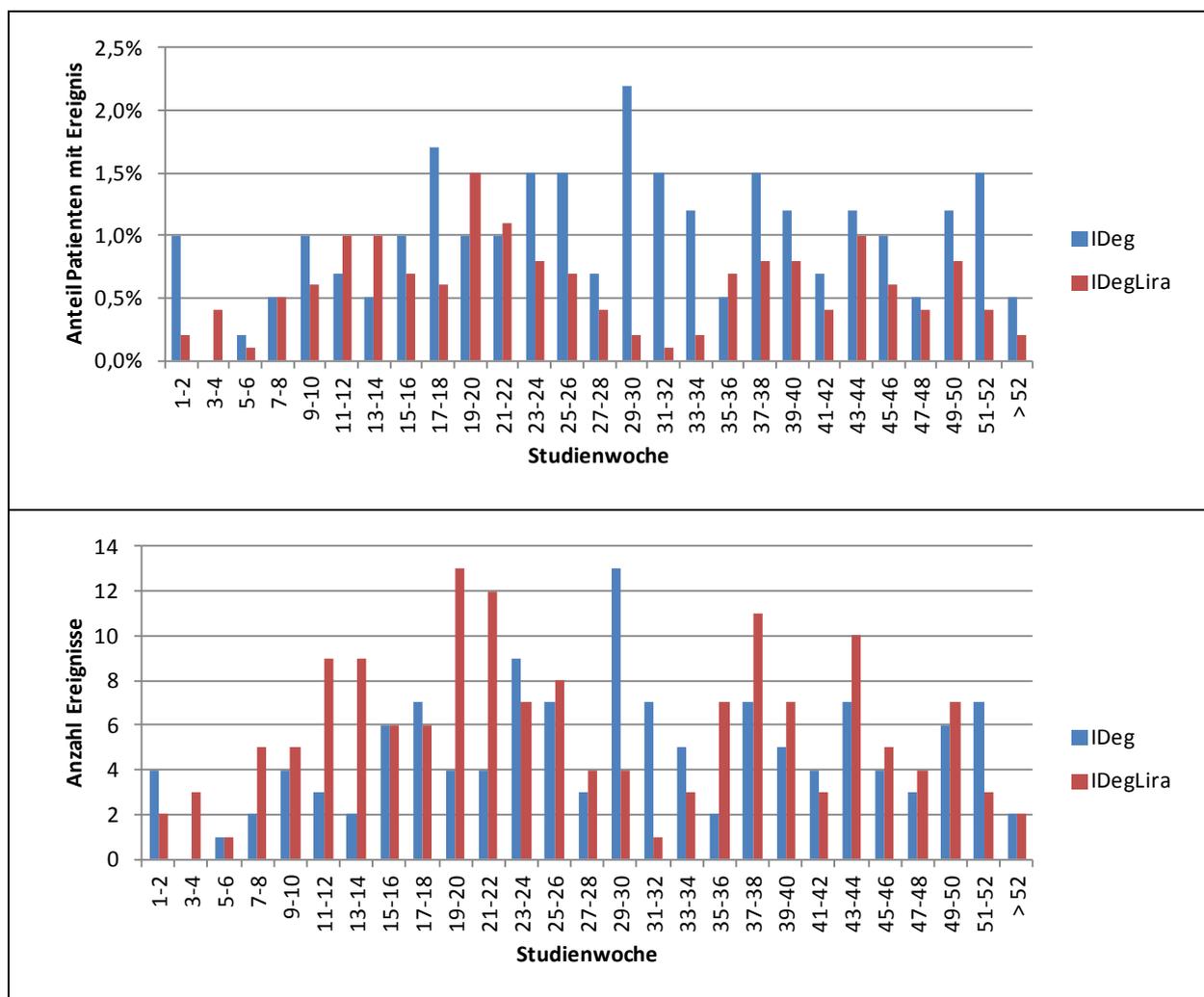


Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Der Anteil Patienten mit „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 6,0 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 8,5 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec (Rate Ratio: 0,81; 95 %-KI [0,35; 1,90]; $p = 0,6311$ / Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c} -Wert zu Studienbeginn: 0,75; 95 %-KI [0,37; 1,51]).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 18 dargestellten „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

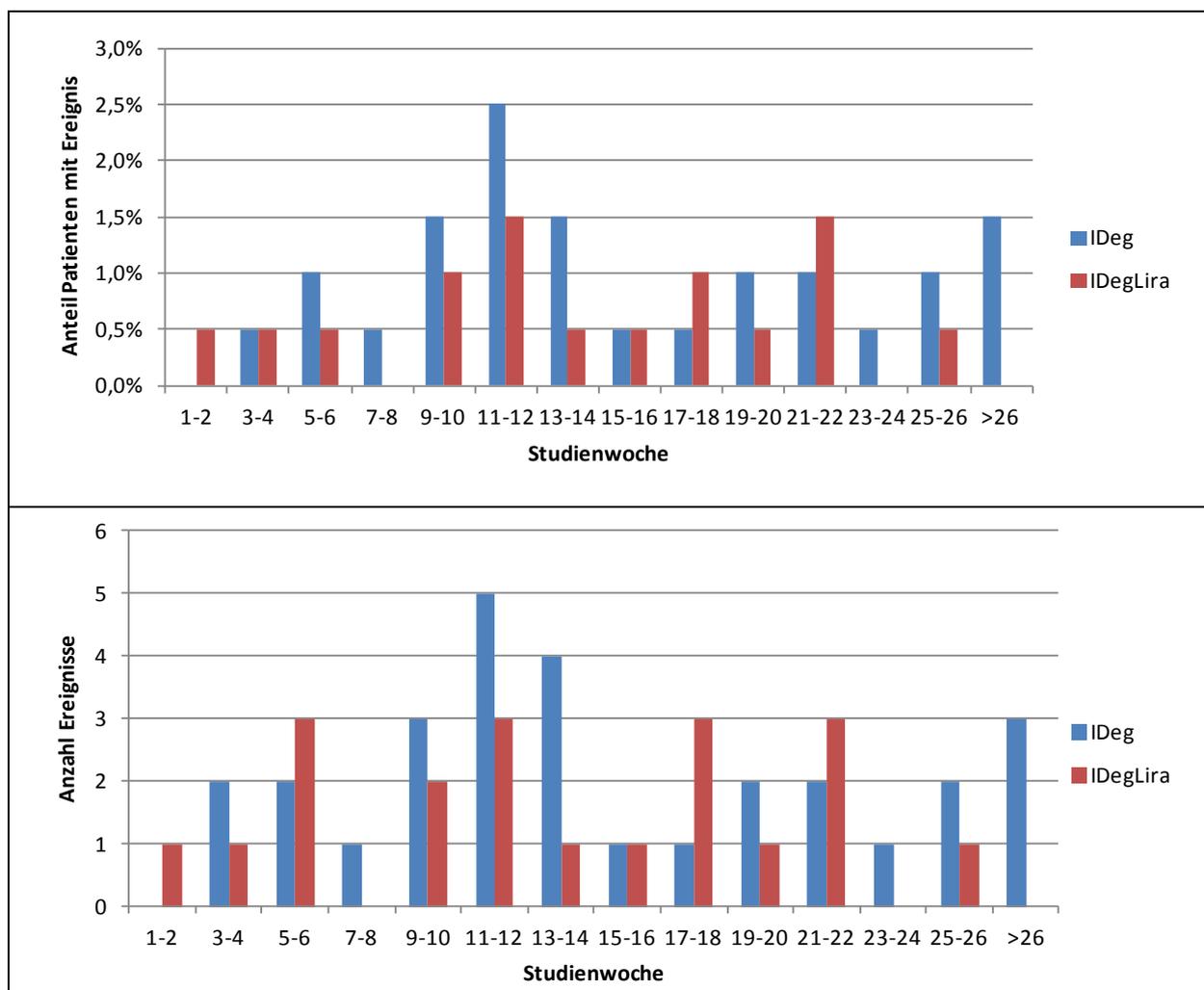


Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich in der Studie NN9068-3912 (DUAL II); n (IDegLira) = 199; n (IDeg) = 199

NN9068-3952 (DUAL V)

Der Anteil Patienten mit „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 6,1 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 24,4 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,26; 95 %-KI [0,16; 0,44]). Dabei war auch die Rate der bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin glargin (Rate Ratio: 0,17; 95 %-KI [0,10; 0,31]; $p < 0,0001$).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 19 dargestellten „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

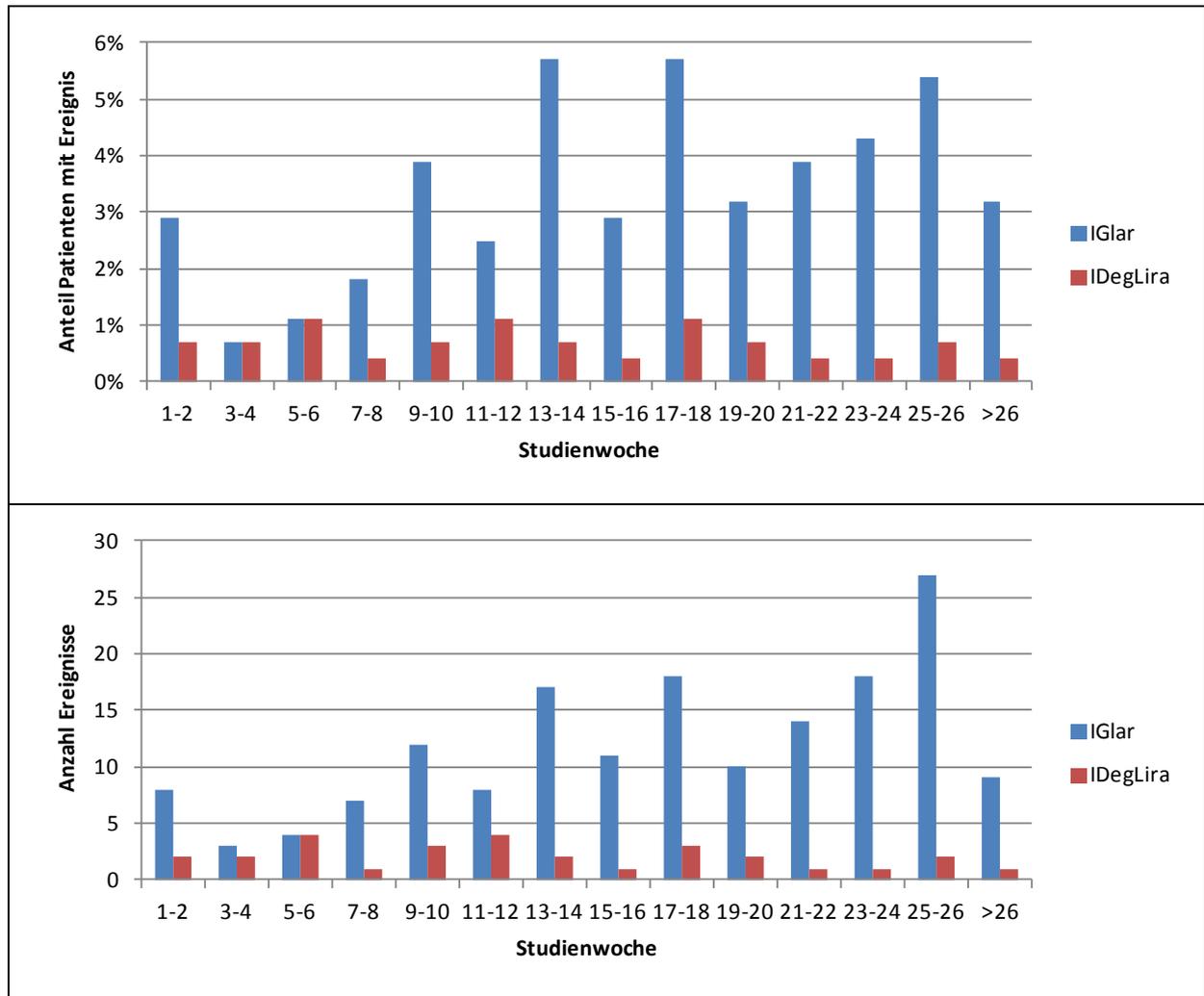


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich in der Studie NN9068-3952 (DUAL V); n (IDegLira) = 278; n (IGlar) = 279

4.3.1.3.1.10 Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Langfristige Blutzuckersenkung ^a	Hypoglykämien ^b	Gemeinsame Betrachtung
Teilanwendungsgebiet A1				
NN9068-3697 (DUAL I)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien	Vorteil für IDegLira
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien	Vorteil für IDegLira
Teilanwendungsgebiet A2				
NN9068-3912 (DUAL II)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien	Vorteil für IDegLira
NN9068-3952 (DUAL V)	IDegLira vs. IGLar	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin ^a : siehe Tabelle 4-21; ^b : siehe Tabelle 4-36				

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien vergleichbar (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-36).

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-36).

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien vergleichbar (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-36).

NN9068-3952 (DUAL V)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-36).

4.3.1.3.1.11 Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber – RCT

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Zur Definition der bestätigten Hypoglykämien gemäß DUAL-Studien-Definition siehe Tabelle 4-30. Tagsüber aufgetretene Hypoglykämien (06:00-24:00 Uhr, beide Zeitpunkte inklusive) wurden separat mit den gleichen Definitionen wie in Tabelle 4-30 erfasst. Hypoglykämische Ereignisse ohne dokumentierte Zeitangabe wurden zu den Hypoglykämien tagsüber gezählt.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat	

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes bzw. die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes bzw. die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes bzw. die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	244 (29,6)	833	Rate Ratio	0,68 (---)	[0,52; 0,87]	0,0027
IDeg	412	150 (36,4)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,72 (---)	[0,56; 0,93]	---
				OR adjustiert	0,72 (---)	[0,56; 0,92]	---
				RR	0,81 (---)	[0,69; 0,96]	---
				RR adjustiert	0,81 (---)	[0,69; 0,96]	---
				ARR	-0,07 (---)	[-0,13; -0,01]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	307 (37,2)	833	Rate Ratio	0,63 (---)	[0,50; 0,80]	0,0001
IDeg	412	193 (46,8)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,66 (---)	[0,52; 0,84]	---
				OR adjustiert^f	0,66 (---)	[0,52; 0,84]	---
				RR	0,79 (---)	[0,69; 0,90]	---
				RR adjustiert	0,79 (---)	[0,69; 0,90]	---
				ARR	-0,10 (---)	[-0,16; -0,04]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	43 (21,6)	199	Rate Ratio	0,65 (---)	[0,37; 1,14]	0,1335
IDeg	199	46 (23,1)	199	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,96 (---)	[0,59; 1,55]	---
				OR adjustiert	0,92 (---)	[0,57; 1,50]	---
				RR	0,97 (---)	[0,68; 1,39]	---
				RR adjustiert	0,96 (---)	[0,67; 1,37]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,08; 0,07]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	74 (26,6)	278	Rate Ratio	0,52 (---)	[0,36; 0,75]	0,0005
IGlar	279	119 (42,7)	279	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,47 (---)	[0,33; 0,68]	---
				OR adjustiert	0,47 (---)	[0,33; 0,69]	---
				RR	0,63 (---)	[0,50; 0,79]	---
				RR adjustiert	0,63 (---)	[0,50; 0,79]	---
				ARR	-0,16 (---)	[-0,24; -0,08]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Der Anteil Patienten mit „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 29,6 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 36,4 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,81; 95 %-KI [0,69; 0,96]). Dabei war auch die Rate der bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin degludec (Rate Ratio: 0,68; 95 %-KI [0,52; 0,87]; p = 0,0027).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 20 dargestellten „bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

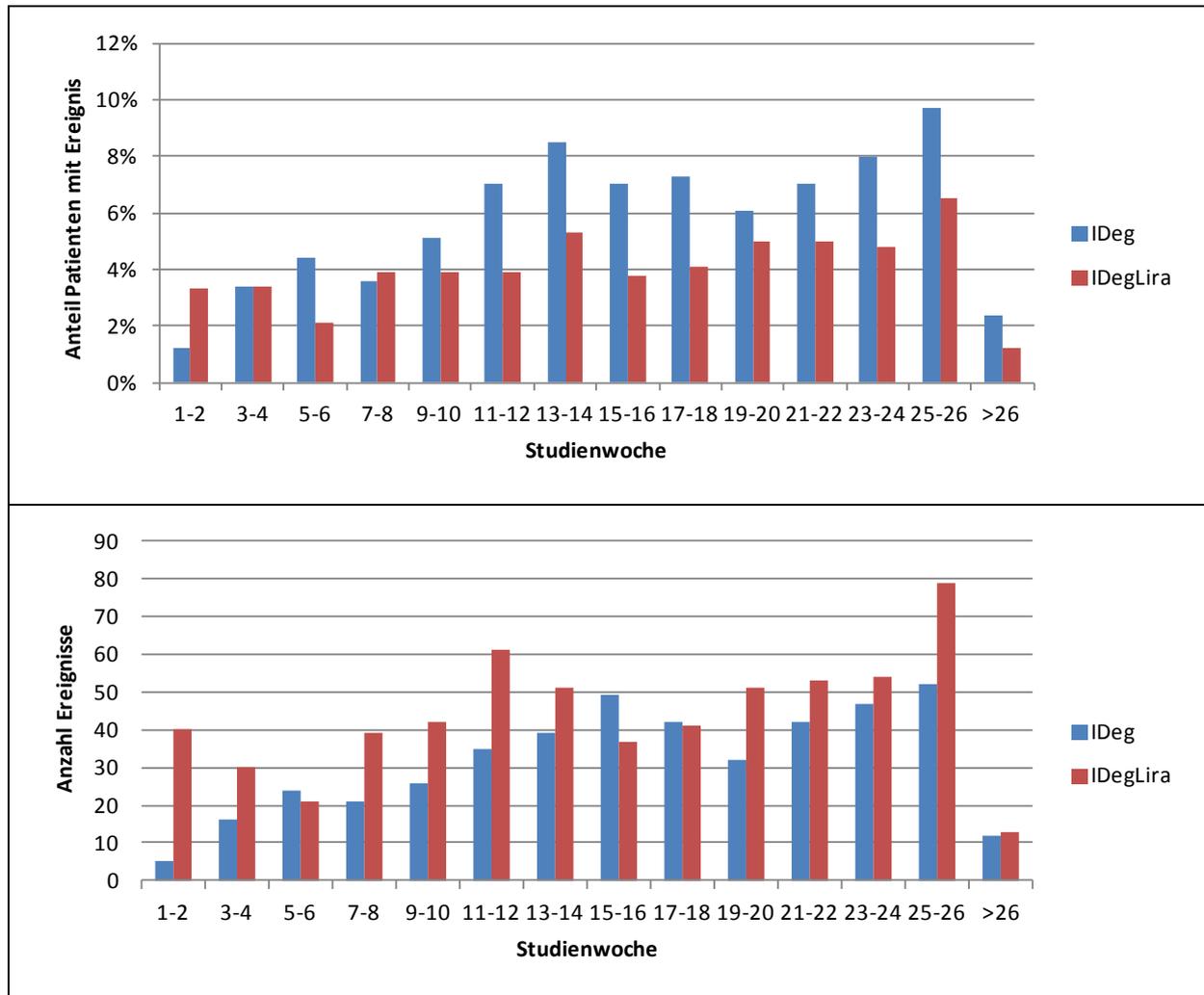


Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber in der Studie NN9068-3697 (DUAL I); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Der Anteil Patienten mit „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 37,2 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 46,8 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,79; 95 %-KI [0,69; 0,90]). Dabei war auch die Rate der bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin degludec (Rate Ratio: 0,63; 95 %-KI [0,50; 0,80]; p = 0,0001).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 21 dargestellten „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

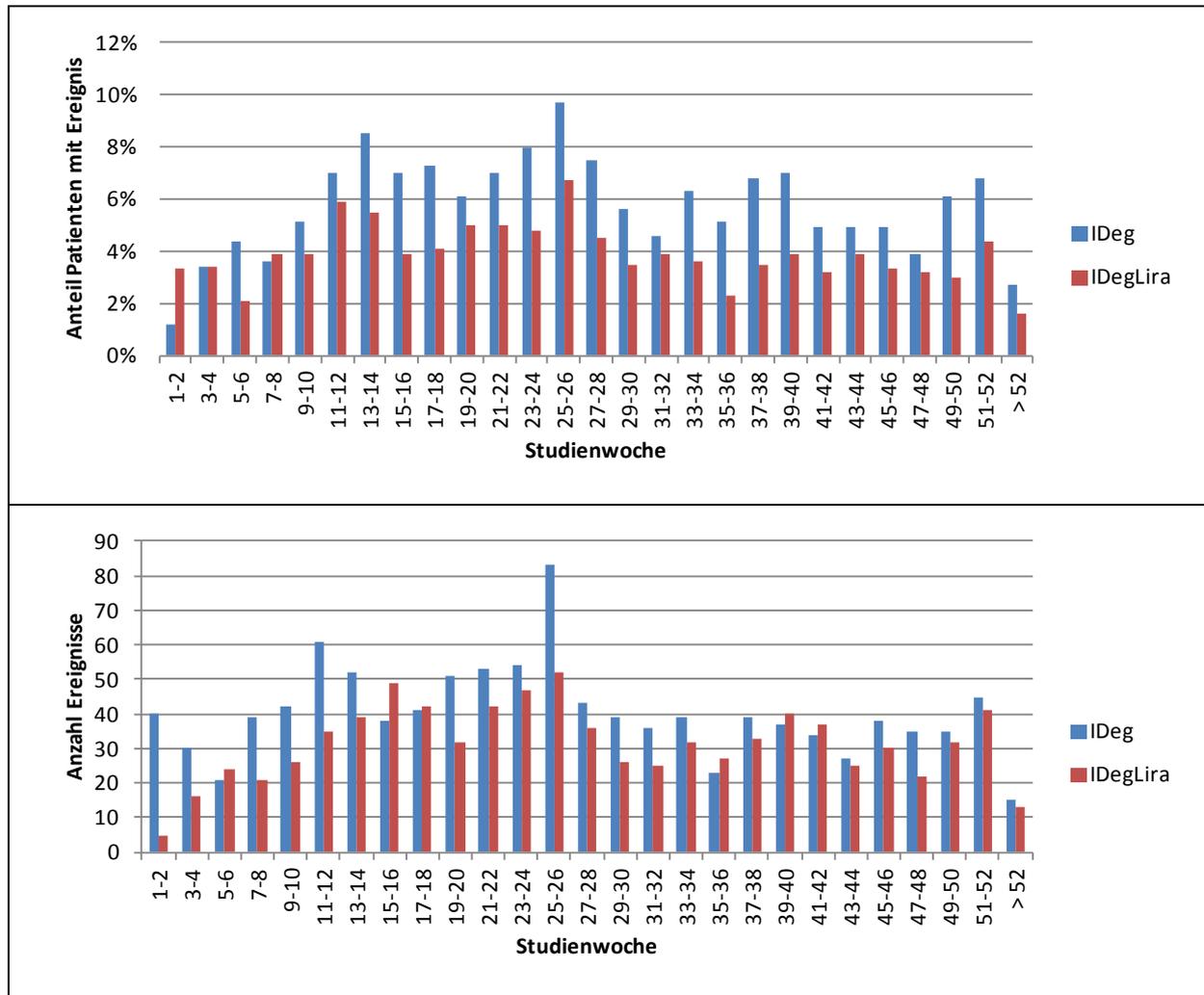


Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413

Teilanwendungsgebiet A2

NN9068-3912 (DUAL II)

Der Anteil Patienten mit „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 21,6 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 23,1 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec (Rate Ratio: 0,65; 95 %-KI [0,37; 1,14]; $p = 0,1335$ / Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,96; 95 %-KI [0,67; 1,37]).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 22 dargestellten „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis-

nis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

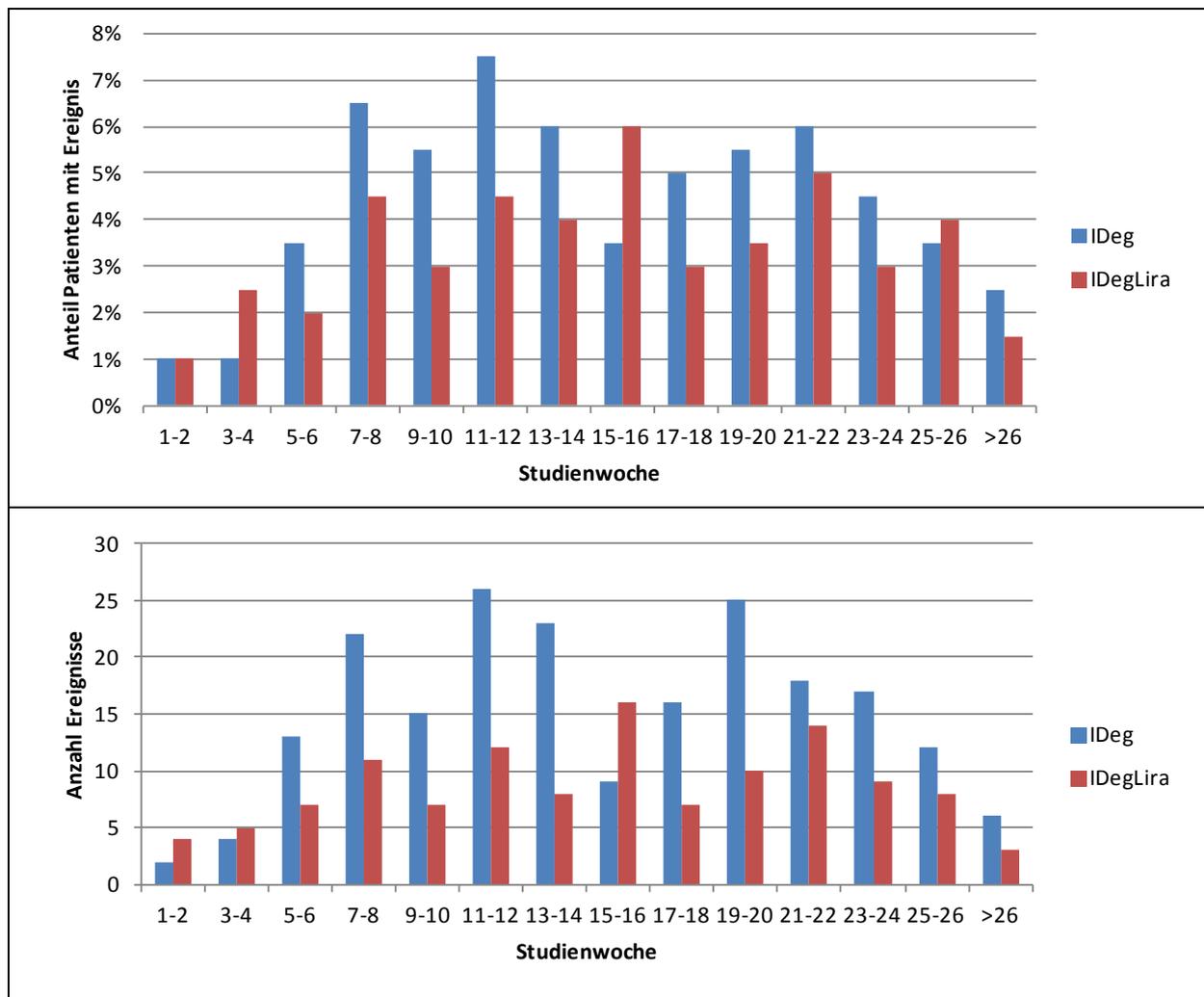


Abbildung 22: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber in der Studie NN9068-3912 (DUAL II); n (IDegLira) = 199; n (IDeg) = 199

NN9068-3952 (DUAL V)

Der Anteil Patienten mit „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 26,6 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 42,7 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,63; 95 %-KI [0,50; 0,79]). Dabei war auch die Rate der bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin degludec (Rate Ratio: 0,52; 95 %-KI [0,36; 0,75]; p = 0,0005).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 23 dargestellten „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

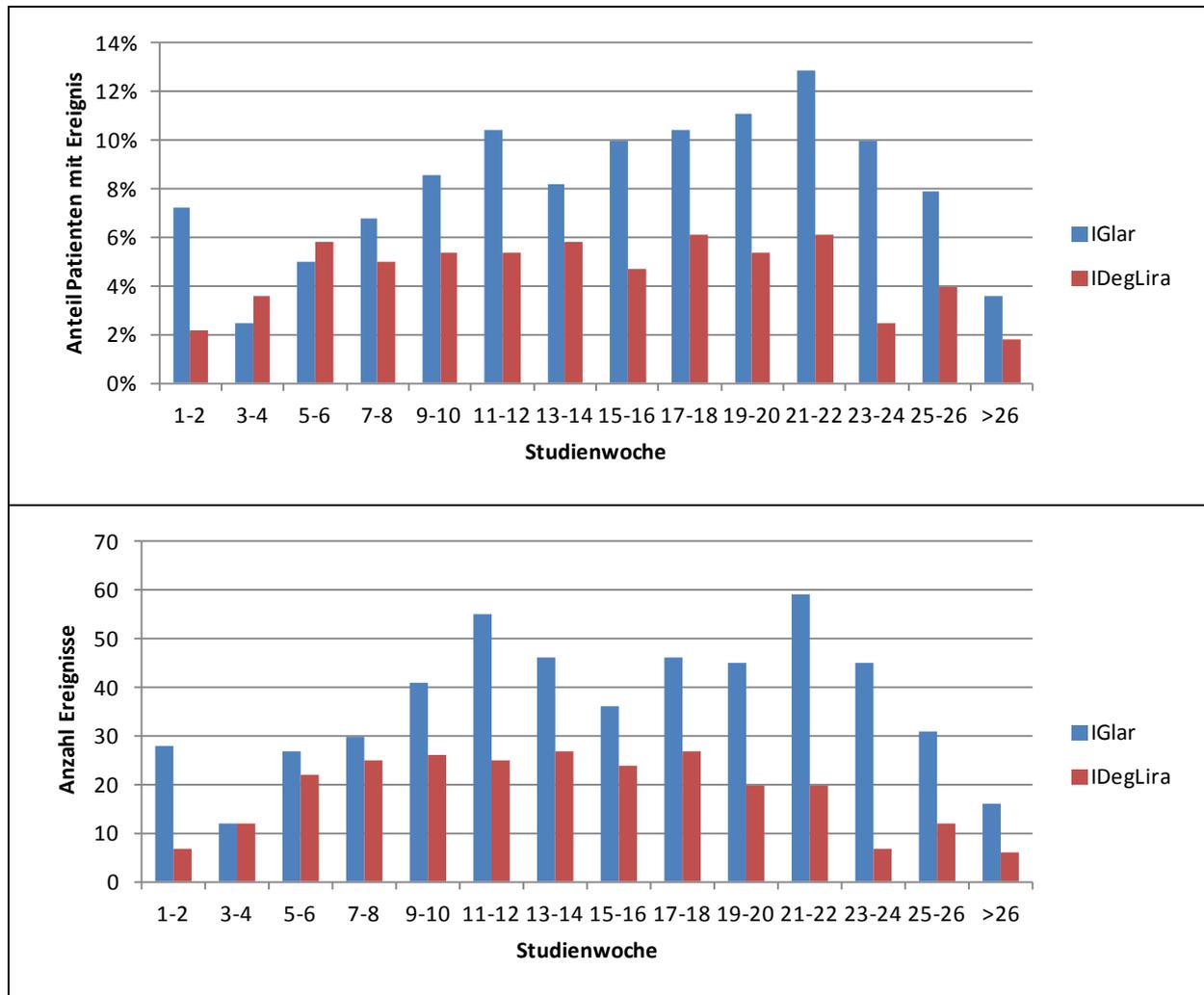


Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber in der Studie NN9068-3952 (DUAL V); n (IDegLira) = 278; n (IGlar) = 279

4.3.1.3.1.12 Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Langfristige Blutzuckersenkung ^a	Hypoglykämien ^b	Gemeinsame Betrachtung
Teilanwendungsgebiet A1				
NN9068-3697 (DUAL I)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
Teilanwendungsgebiet A2				
NN9068-3912 (DUAL II)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien	Vorteil für IDegLira
NN9068-3952 (DUAL V)	IDegLira vs. IGLar	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin ^a : siehe Tabelle 4-21; ^b : siehe Tabelle 4-40				

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-40).

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-40).

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien vergleichbar (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-40).

NN9068-3952 (DUAL V)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-40).

4.3.1.3.1.13 Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Es handelt sich bei diesem Endpunkt um eine post-hoc Auswertung der in dieser Studie aufgetretenen Hypoglykämien. Die sogenannten „nicht schweren bestätigten Hypoglykämien“ wurden in diesen post-hoc Analysen wie folgt definiert: Plasmagluosewert < 3,1 mmol/l und Vorhandensein von hypoglykämischen Symptomen. Für diesen Endpunkt wurden alle nicht schweren bestätigten Hypoglykämien, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens, berücksichtigt.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes	

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Pati-

entenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglucosewert $< 3,1$ mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden verblindet erhoben. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglucosewert $< 3,1$ mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglucosewert $< 3,1$ mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	143 (17,3)	833	Rate Ratio	0,63 (---)	[0,46; 0,88]	0,0060
IDeg	412	102 (24,8)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,63 (---)	[0,47; 0,84]	---
				OR adjustiert	0,62 (---)	[0,47; 0,83]	---
				RR	0,70 (---)	[0,56; 0,88]	---
				RR adjustiert	0,69 (---)	[0,55; 0,86]	---
				ARR	-0,08 (---)	[-0,12; -0,03]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	186 (22,5)	833	Rate Ratio	0,62 (---)	[0,46; 0,83]	0,0016
IDeg	412	139 (33,7)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,57 (---)	[0,44; 0,73]	---
				OR adjustiert	0,56 (---)	[0,43; 0,73]	---
				RR	0,66 (---)	[0,55; 0,79]	---
				RR adjustiert	0,66 (---)	[0,54; 0,79]	---
				ARR	-0,11 (---)	[-0,17; -0,06]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	29 (14,6)	199	Rate Ratio	0,84 (---)	[0,44; 1,61]	0,6054
IDeg	199	33 (16,6)	199	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,90 (---)	[0,52; 1,55]	---
				OR adjustierte	0,86 (---)	[0,49; 1,49]	---
				RR	0,92 (---)	[0,58; 1,45]	---
				RR adjustiert	0,90 (---)	[0,57; 1,41]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,08; 0,06]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	59 (21,2)	278	Rate Ratio	0,40 (---)	[0,27; 0,60]	< 0,0001
IGlar	279	112 (40,1)	279	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,39 (---)	[0,27; 0,58]	---
				OR adjustierte	0,39 (---)	[0,26; 0,57]	---
				RR	0,55 (---)	[0,42; 0,71]	---
				RR adjustiert	0,54 (---)	[0,42; 0,70]	---
				ARR	-0,19 (---)	[-0,26; -0,11]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Der Anteil Patienten mit „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 17,3 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 24,8 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,69; 95 %-KI [0,55; 0,86]). Dabei war auch die Rate der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahren) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin degludec (Rate Ratio: 0,63; 95 %-KI [0,46; 0,88]; p = 0,0060).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 24 dargestellten „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

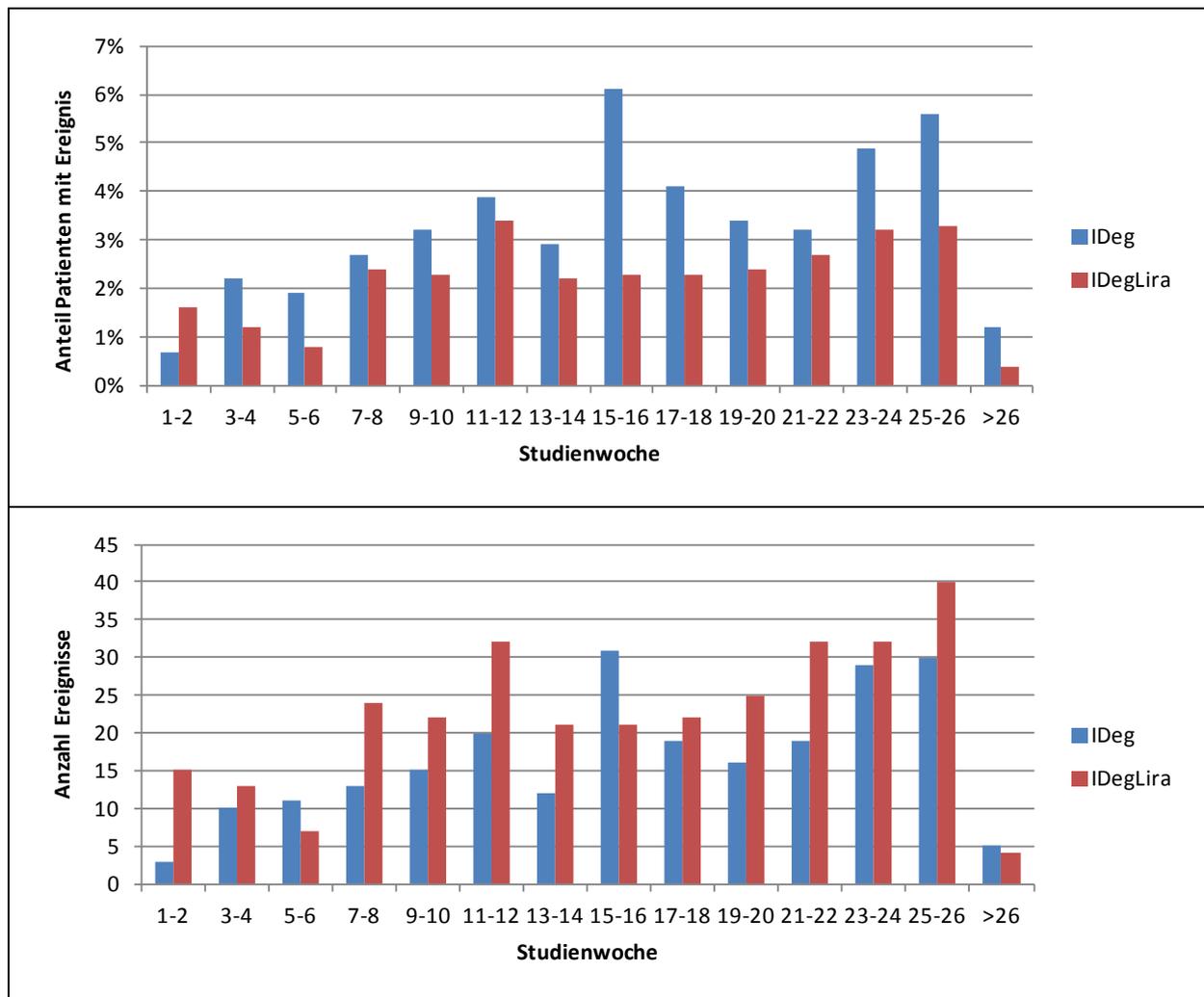


Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt in der Studie NN9068-3697 (DUAL I); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Der Anteil Patienten mit „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 22,5 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 33,7 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,66; 95 %-KI [0,54; 0,79]). Dabei war auch die Rate der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin degludec (Rate Ratio: 0,62; 95 %-KI [0,46; 0,83]; p = 0,0016).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 25 dargestellten „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

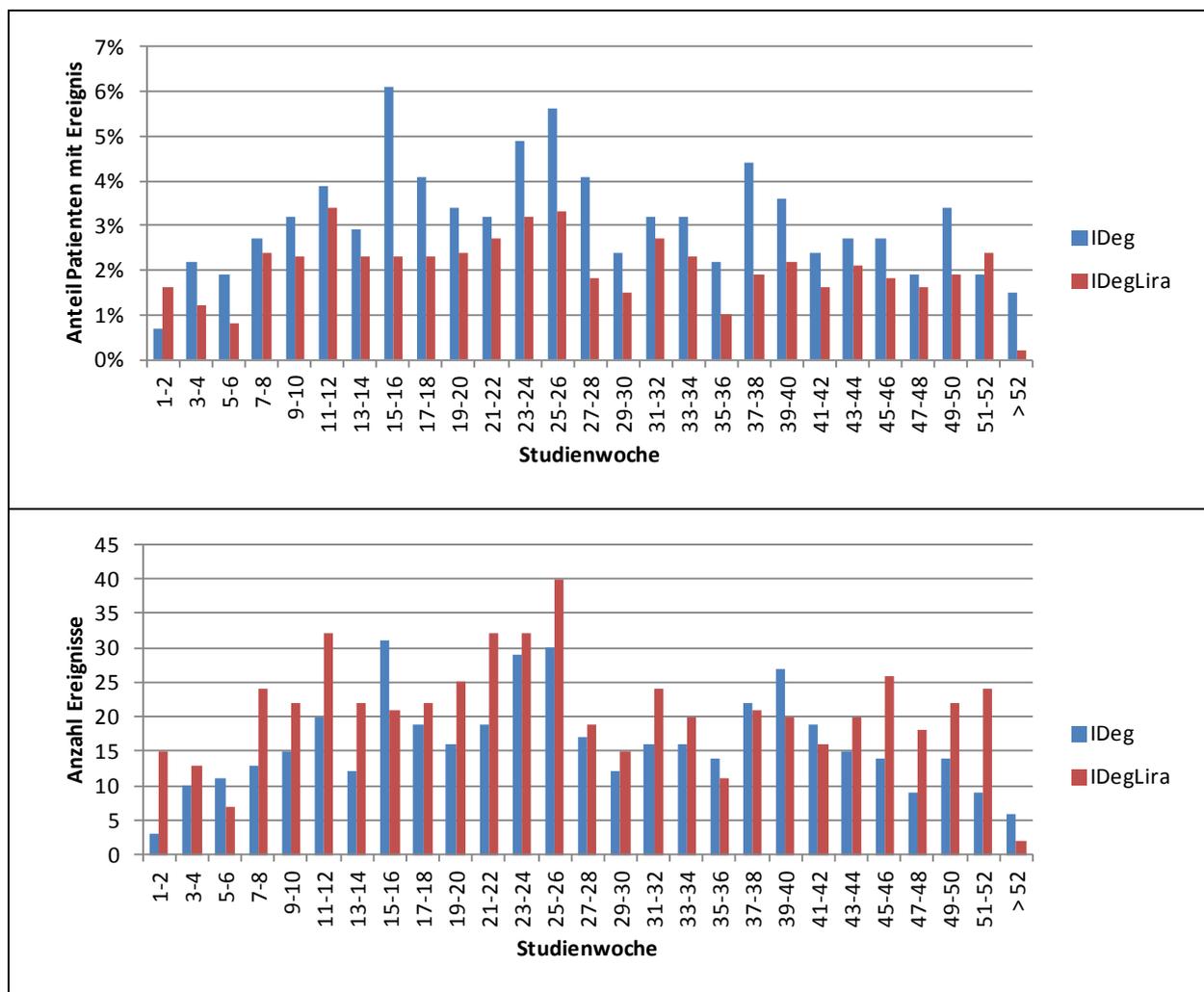


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Der Anteil Patienten mit „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 14,6 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 16,6 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec (Rate Ratio: 0,84; 95 %-KI [0,44; 1,61]; $p = 0,6054$ / Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c} -Wert zu Studienbeginn: 0,90; 95 %-KI [0,57; 1,41]).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 26 dargestellten „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

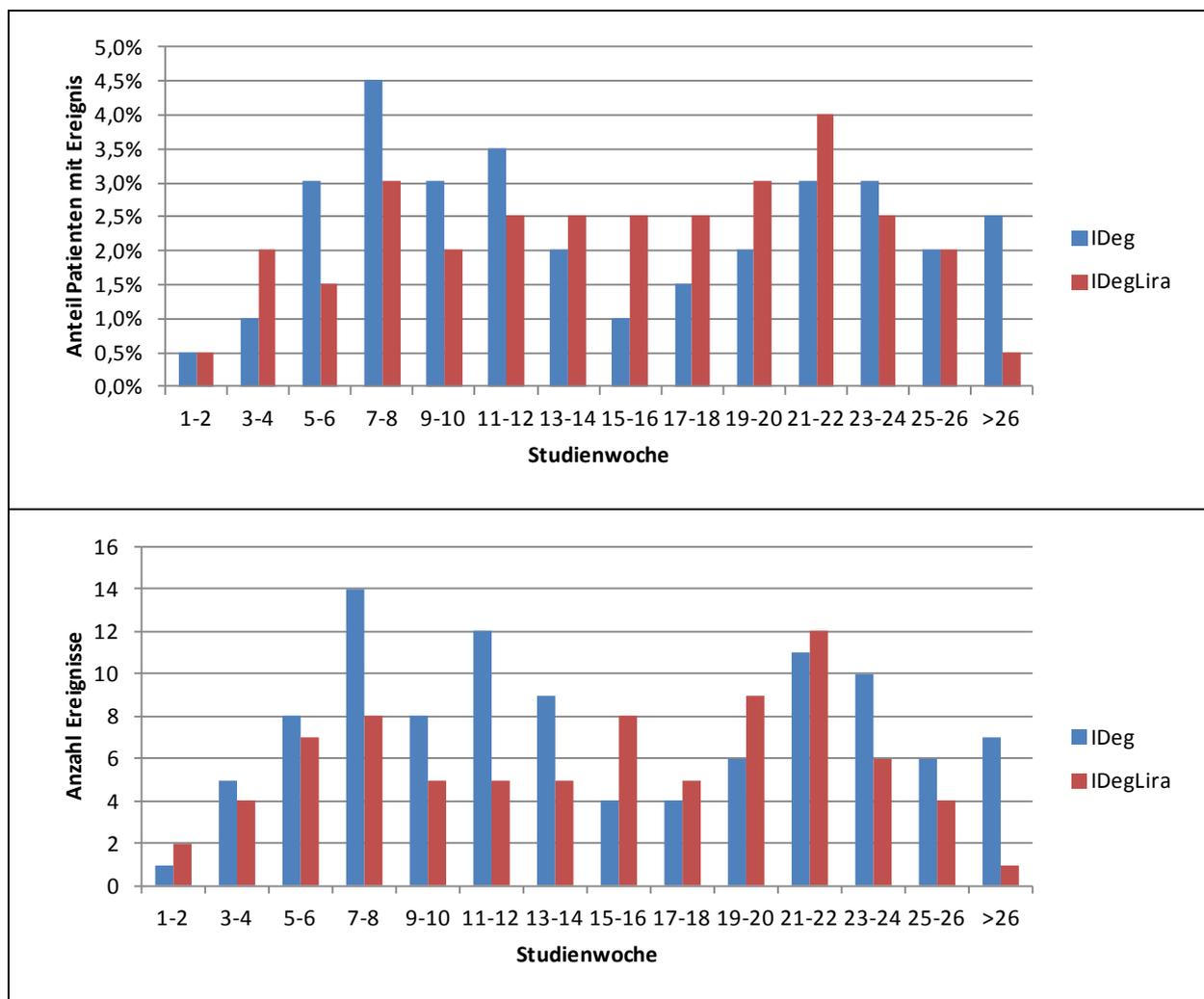


Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt in der Studie NN9068-3912 (DUAL II); n (IDegLira) = 199; n (IDeg) = 199

NN9068-3952 (DUAL V)

Der Anteil Patienten mit „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 21,2 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 40,1 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,54; 95 %-KI [0,42; 0,70]). Dabei war auch die Rate der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahren) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin glargin (Rate Ratio: 0,40; 95 %-KI [0,27; 0,60]; $p < 0,0001$).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 27 dargestellten „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

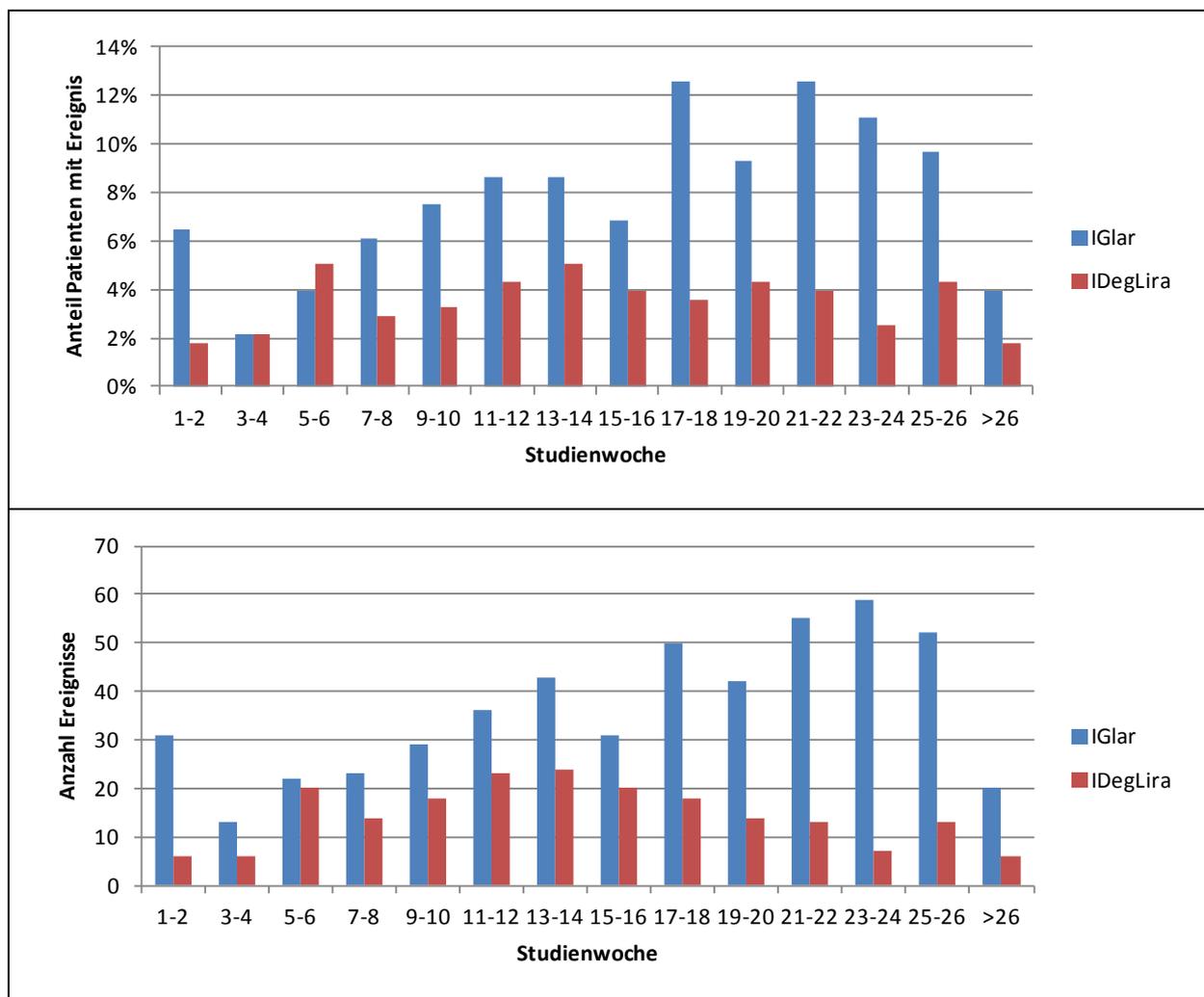


Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt in der Studie NN9068-3952 (DUAL V); n (IDegLira) = 278; n (IGlar) = 279

4.3.1.3.1.14 Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Langfristige Blutzuckersenkung ^a	Hypoglykämien ^b	Gemeinsame Betrachtung
Teilanwendungsgebiet A1				
NN9068-3697 (DUAL I)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
Teilanwendungsgebiet A2				
NN9068-3912 (DUAL II)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien	Vorteil für IDegLira
NN9068-3952 (DUAL V)	IDegLira vs. IGlär	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlär: Insulin glargin				
^a : siehe Tabelle 4-21; ^b : siehe Tabelle 4-44				

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-44).

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-44).

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien vergleichbar (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-44).

NN9068-3952 (DUAL V)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-44).

4.3.1.3.1.15 Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich – RCT

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Zur Definition der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien siehe Tabelle 4-42. In der Nacht aufgetretene Hypoglykämien (0:01-05:59 Uhr, beide Zeitpunkte inklusive) wurden separat mit den gleichen Definitionen wie in Tabelle 4-42 erfasst.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes	

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Pati-

entenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglucosewert $< 3,1$ mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden verblindet erhoben. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglucosewert $< 3,1$ mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglucosewert $< 3,1$ mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	27 (3,3)	833	Rate Ratio	0,84 (---)	[0,41; 1,73]	0,6433
IDeg	412	18 (4,4)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,74 (---)	[0,40; 1,36]	---
				OR adjustiert	0,72 (---)	[0,39; 1,33]	---
				RR	0,75 (---)	[0,42; 1,35]	---
				RR adjustiert	0,74 (---)	[0,41; 1,32]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,03; 0,01]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	40 (4,8)	833	Rate Ratio	0,63 (---)	[0,35; 1,14]	0,1270
IDeg	412	33 (8,0)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,58 (---)	[0,36; 0,94]	---
				OR adjustiert	0,57 (---)	[0,36; 0,93]	---
				RR	0,60 (---)	[0,39; 0,94]	---
				RR adjustiert	0,60 (---)	[0,38; 0,94]	---
				ARR	-0,03 (---)	[-0,06; -0,00]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	9 (4,5)	199	Rate Ratio	0,95 (---)	[0,31; 2,89]	0,9321
IDeg	199	9 (4,5)	199	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,11 (---)	[0,43; 2,91]	---
				OR adjustiert	1,07 (---)	[0,41; 2,82]	---
				RR	1,10 (---)	[0,45; 2,70]	---
				RR adjustiert	n.b.	n.b.	---
				ARR	0,00 (---)	[-0,04; 0,04]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	14 (5,0)	278	Rate Ratio	0,16 (---)	[0,09; 0,30]	< 0,0001
IGlar	279	58 (20,8)	279	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,21 (---)	[0,11; 0,39]	---
				OR adjustiert	0,21 (---)	[0,11; 0,38]	---
				RR	0,24 (---)	[0,14; 0,42]	---
				RR adjustiert	n.b.	n.b.	---
				ARR	-0,16 (---)	[-0,21; -0,10]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Der Anteil Patienten mit „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 3,3 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 4,4 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec (Rate Ratio: 0,84; 95 %-KI [0,41; 1,73]; $p = 0,6433$ / Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c} -Wert zu Studienbeginn: 0,74; 95 %-KI [0,41; 1,32]).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 28 dargestellten „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

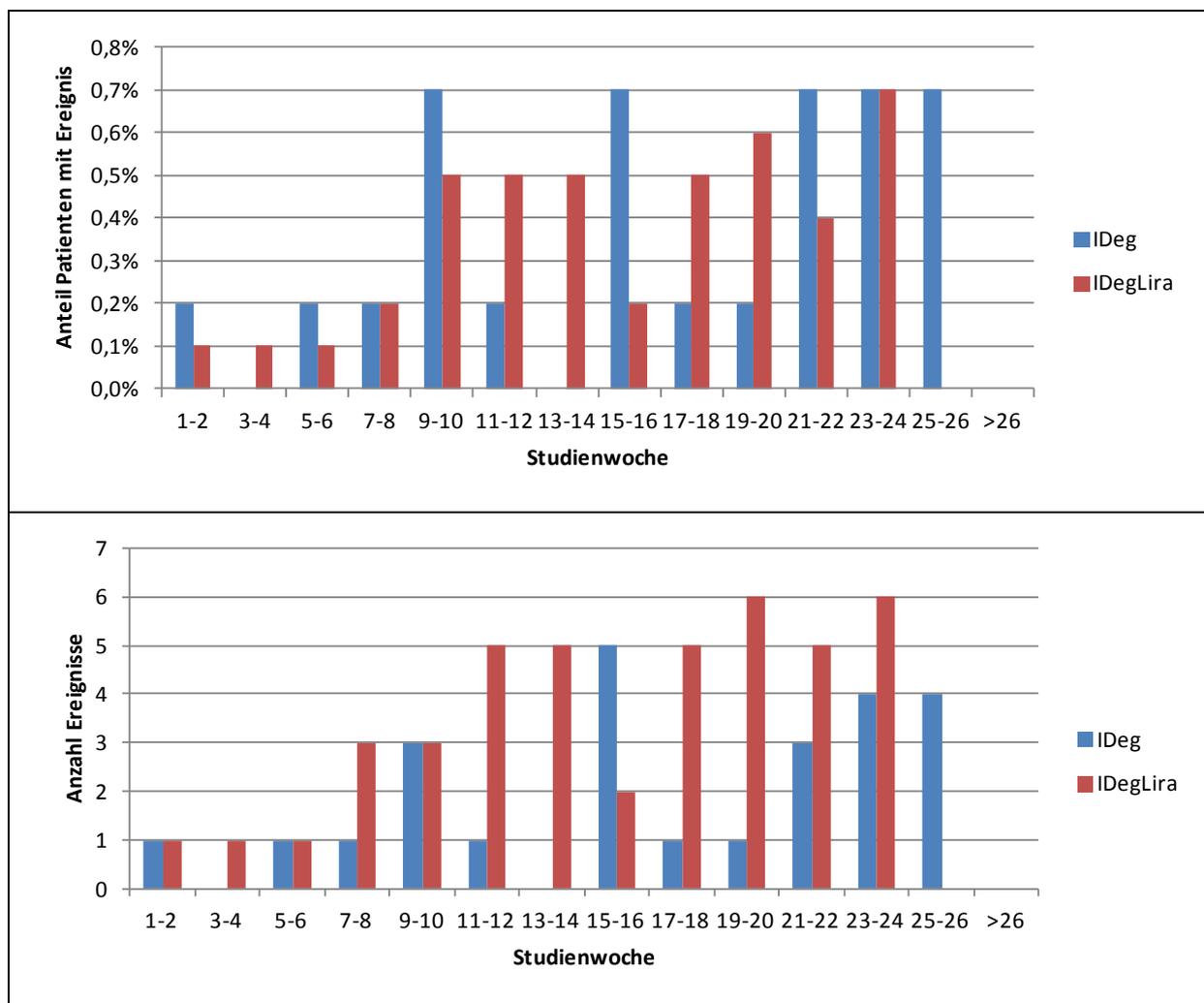


Abbildung 28: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich in der Studie NN9068-3697 (DUAL I); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Der Anteil Patienten mit „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 4,8 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 8,0 %. Bei Betrachtung des relativen Risikos zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec (Rate Ratio: 0,63; 95 %-KI [0,35; 1,14]; $p = 0,1270$ / Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c} -Wert zu Studienbeginn: 0,60; 95 %-KI [0,38; 0,94]).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 29 dargestellten „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

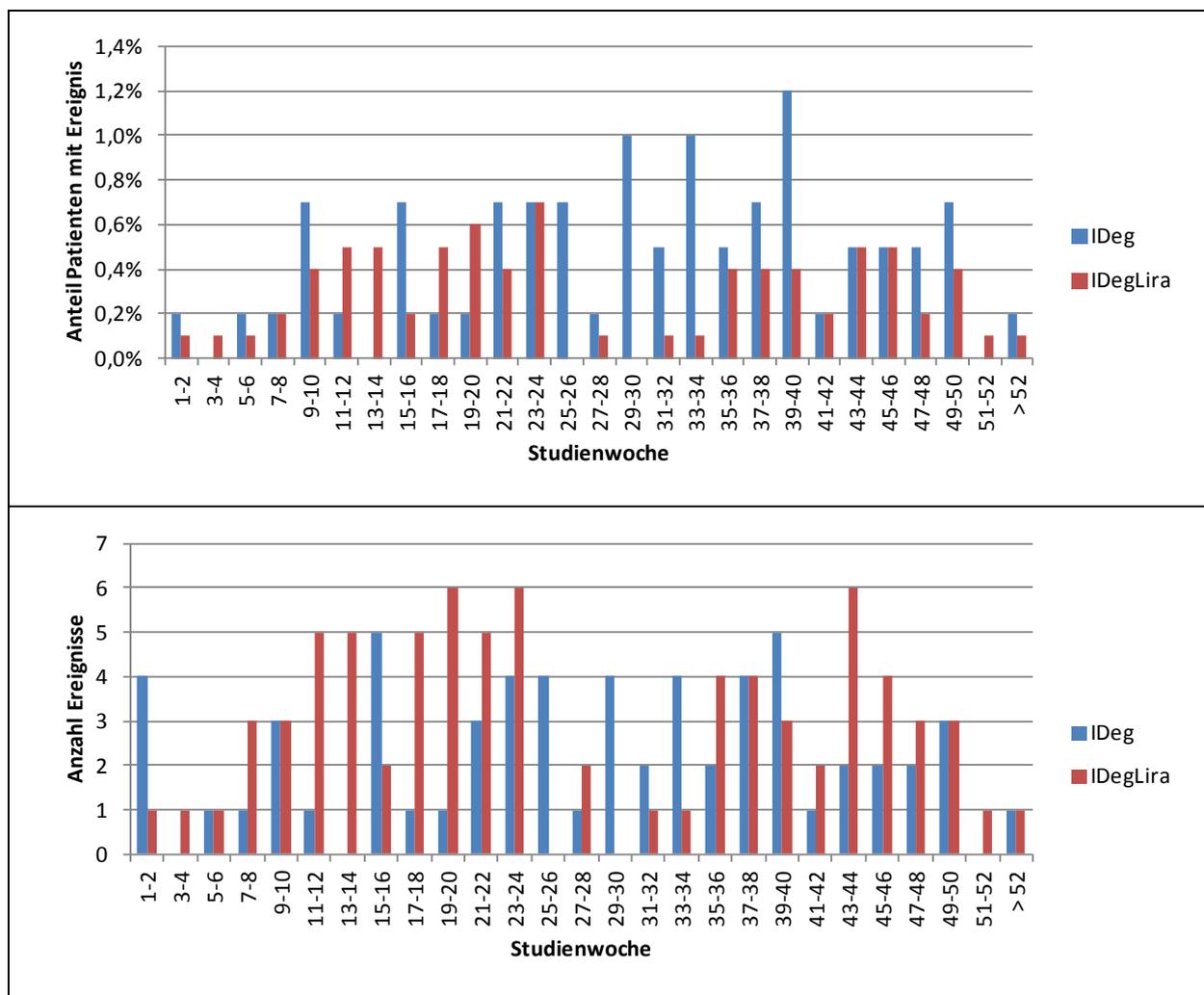


Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Der Anteil Patienten mit „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 4,5 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 4,5 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec (Rate Ratio: 0,95; 95 %-KI [0,31; 2,89]; $p = 0,9321$ / Relatives Risiko: 1,10; 95 %-KI [0,45; 2,70]).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 30 dargestellten „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

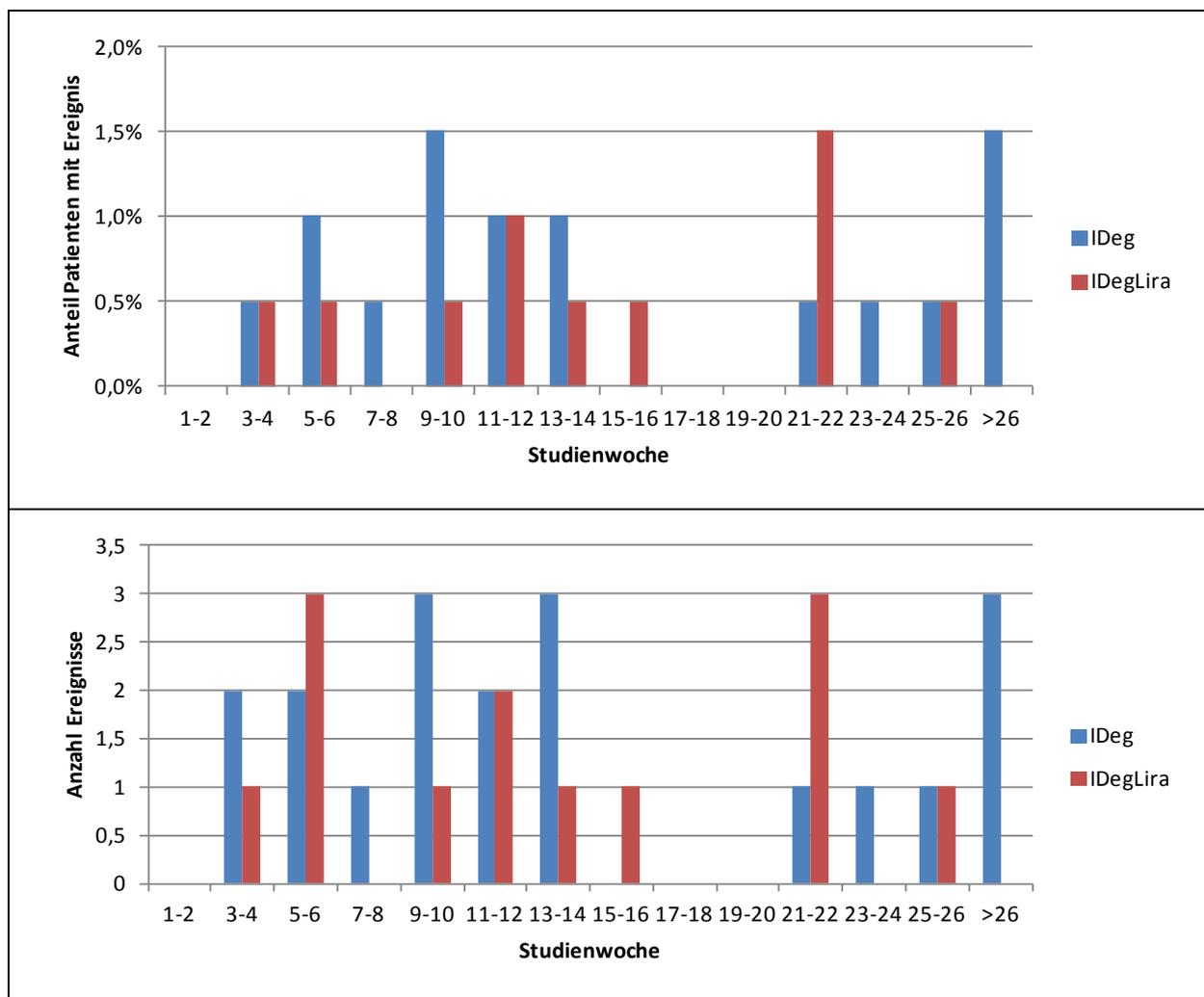


Abbildung 30: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich in der Studie NN9068-3912 (DUAL II); n (IDegLira) = 199; n (IDeg) = 199

NN9068-3952 (DUAL V)

Der Anteil Patienten mit „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 5,0 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 20,8 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin (Relatives Risiko: 0,24; 95 %-KI [0,14; 0,42]). Dabei war auch die Rate der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patienten-jahre) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin glargin (Rate Ratio: 0,16; 95 %-KI [0,09; 0,30]; $p < 0,0001$).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 31 dargestellten „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

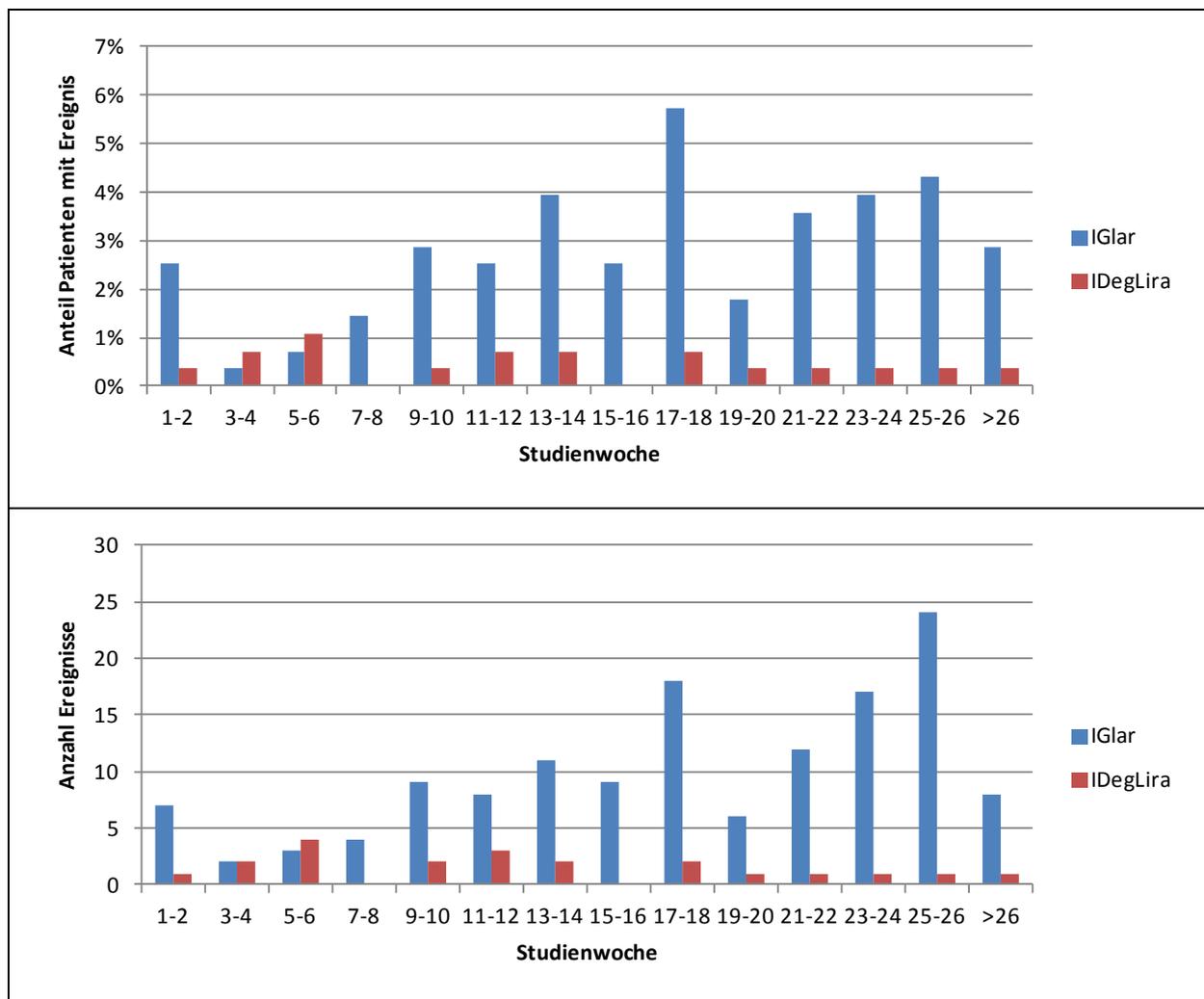


Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich in der Studie NN9068-3952 (DUAL V); n (IDegLira) = 278; n (IGLar) = 279

4.3.1.3.1.16 Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – nächtlich“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – nächtlich“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Langfristige Blutzuckersenkung ^a	Hypoglykämien ^b	Gemeinsame Betrachtung
Teilanwendungsgebiet A1				
NN9068-3697 (DUAL I)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien	Vorteil für IDegLira
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
Teilanwendungsgebiet A2				
NN9068-3912 (DUAL II)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien	Vorteil für IDegLira
NN9068-3952 (DUAL V)	IDegLira vs. IGlargin	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlargin: Insulin glargin				
^a : siehe Tabelle 4-21; ^b : siehe Tabelle 4-48				

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien vergleichbar (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-48).

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-48).

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien vergleichbar (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-48).

NN9068-3952 (DUAL V)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - nächtlich“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-48).

4.3.1.3.1.17 Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber – RCT

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Zur Definition der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien siehe Tabelle 4-42. Tagsüber aufgetretene Hypoglykämien (06:00-24:00 Uhr, beide Zeitpunkte inklusive) wurden separat mit den gleichen Definitionen wie in Tabelle 4-42 erfasst. Hypoglykämische Ereignisse ohne dokumentierte Zeitangabe wurden zu den Hypoglykämien tagsüber gezählt.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes	

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Pati-

entenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglucosewert $< 3,1$ mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden verblindet erhoben. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglucosewert $< 3,1$ mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglucosewertes hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglucosewert $< 3,1$ mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglucosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	132 (16,0)	833	Rate Ratio	0,62 (---)	[0,44; 0,86]	0,0040
IDeg	412	95 (23,1)	413	Rate Ratio adjustiert^b	---	---	---
				OR	0,63 (---)	[0,47; 0,84]	---
				OR adjustiert	0,62 (---)	[0,46; 0,83]	---
				RR	0,69 (---)	[0,55; 0,87]	---
				RR adjustiert	0,68 (---)	[0,54; 0,86]	---
				ARR	-0,07 (---)	[-0,12; -0,02]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	177 (21,5)	833	Rate Ratio	0,62 (---)	[0,46; 0,83]	0,0016
IDeg	412	132 (32,0)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,57 (---)	[0,44; 0,75]	---
				OR adjustiert	0,57 (---)	[0,43; 0,74]	---
				RR	0,66 (---)	[0,54; 0,80]	---
				RR adjustiert	0,66 (---)	[0,54; 0,80]	---
				ARR	-0,11 (---)	[-0,16; -0,05]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg vs. IGlär	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	25 (12,6)	199	Rate Ratio	0,82 (---)	[0,41; 1,62]	0,5705
IDeg	199	30 (15,1)	199	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,84 (---)	[0,47; 1,50]	---
				OR adjustiert	0,81 (---)	[0,45; 1,45]	---
				RR	0,87 (---)	[0,53; 1,42]	---
				RR adjustiert	0,85 (---)	[0,52; 1,39]	---
				ARR	-0,02 (---)	[-0,08; 0,05]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	53 (19,1)	278	Rate Ratio	0,50 (---)	[0,33; 0,78]	0,0019
IGlär	279	94 (33,7)	279	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,45 (---)	[0,30; 0,67]	---
				OR adjustiert	0,44 (---)	[0,29; 0,66]	---
				RR	0,58 (---)	[0,43; 0,76]	---
				RR adjustiert	0,56 (---)	[0,42; 0,75]	---
				ARR	-0,15 (---)	[-0,22; -0,07]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlär: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Der Anteil Patienten mit „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 16,0 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 23,1 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,68; 95 %-KI [0,54; 0,86]). Dabei war auch die Rate der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahren) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin degludec (Rate Ratio: 0,62; 95 %-KI [0,44; 0,86]; p = 0,0040).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 32 dargestellten „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

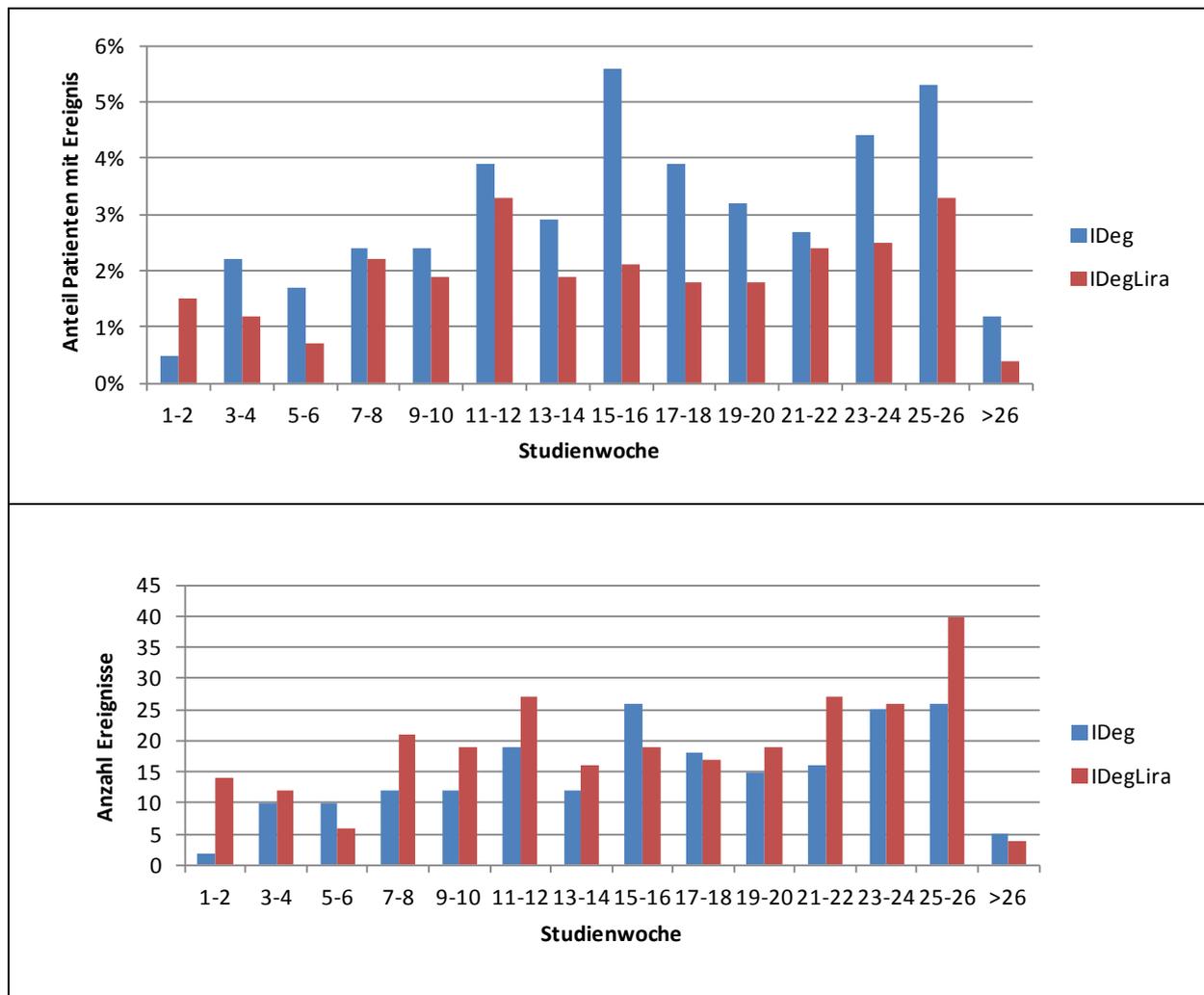


Abbildung 32: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber in der Studie NN9068-3697 (DUAL I); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Der Anteil Patienten mit „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 21,5 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 32,0 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,66; 95 %-KI [0,54; 0,80]). Dabei war auch die Rate der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin degludec (Rate Ratio: 0,62; 95 %-KI [0,46; 0,83]; p = 0,0016).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 33 dargestellten „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

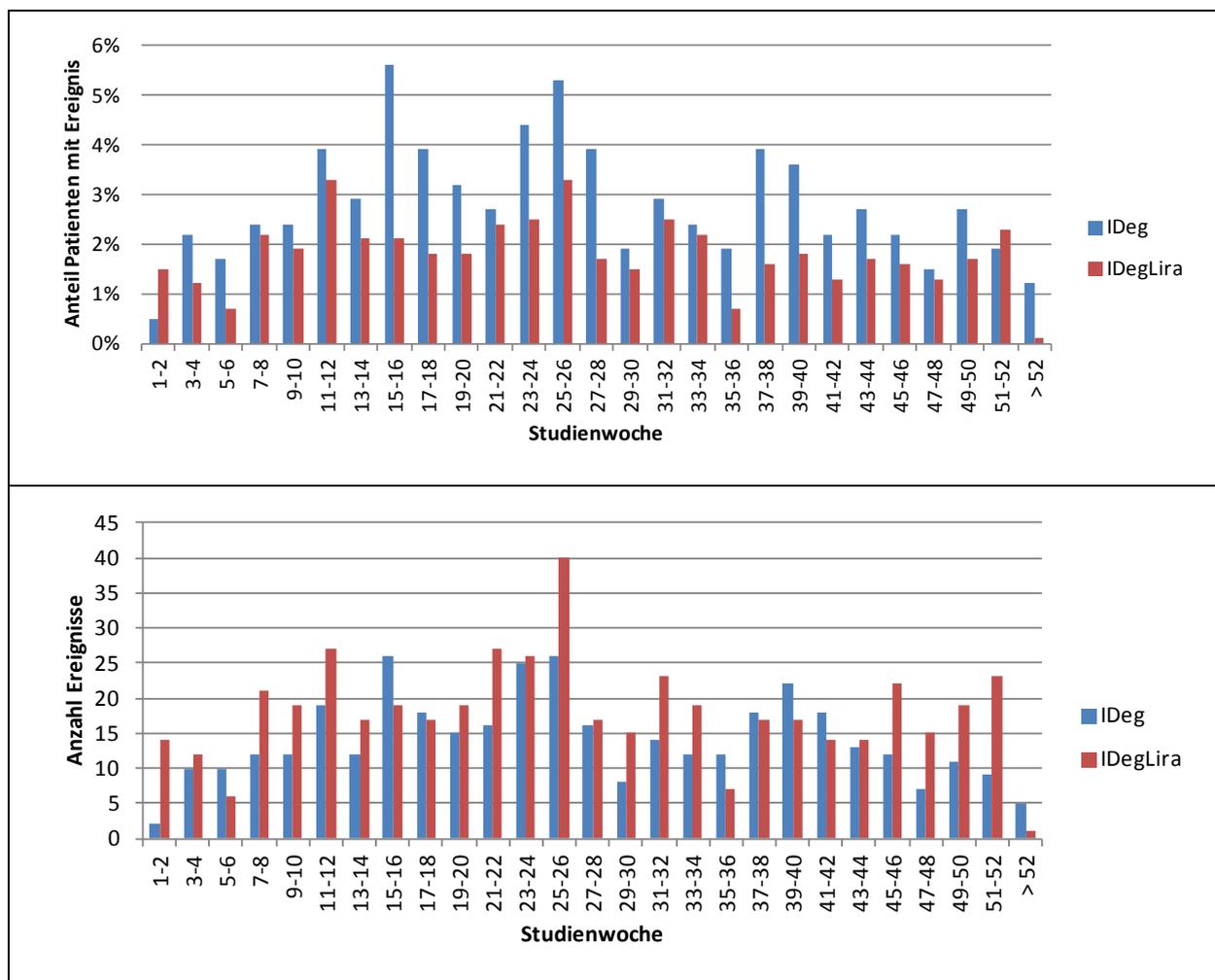


Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber in der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension); n (IDegLira) = 833; n (IDeg) = 413

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Der Anteil Patienten mit „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 12,6 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 15,1 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec (Rate Ratio: 0,82; 95 %-KI [0,41; 1,62]; $p = 0,5705$ / Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c} -Wert zu Studienbeginn: 0,85; 95 %-KI [0,52; 1,39]).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 34 dargestellten „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

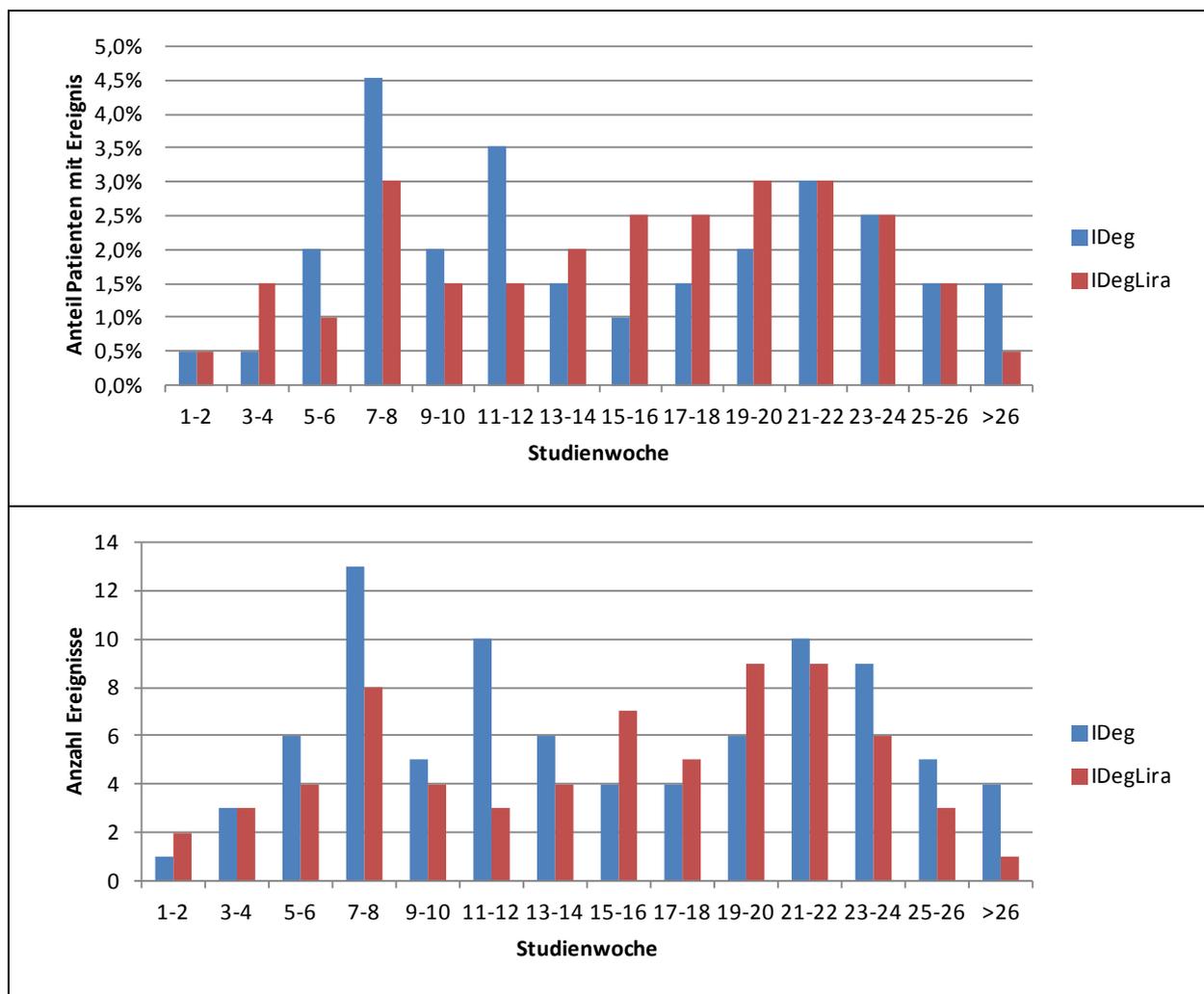


Abbildung 34: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber in der Studie NN9068-3912 (DUAL II); n (IDegLira) = 199; n (IDeg) = 199

NN9068-3952 (DUAL V)

Der Anteil Patienten mit „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber“ lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 19,1 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 33,7 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin (Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,56; 95 %-KI [0,42; 0,75]). Dabei war auch die Rate der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahren) unter Insulin degludec/Liraglutid statistisch signifikant niedriger vs. Insulin glargin (Rate Ratio: 0,50; 95 %-KI [0,33; 0,78]; p = 0,0019).

Beim zeitlichen Verlauf der in Abbildung 35 dargestellten „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber“ zeigen sich sowohl für den Anteil Patienten mit Ereignis als auch bei der Anzahl der Ereignisse keine auffälligen Häufungen über den Zeitraum der Studie.

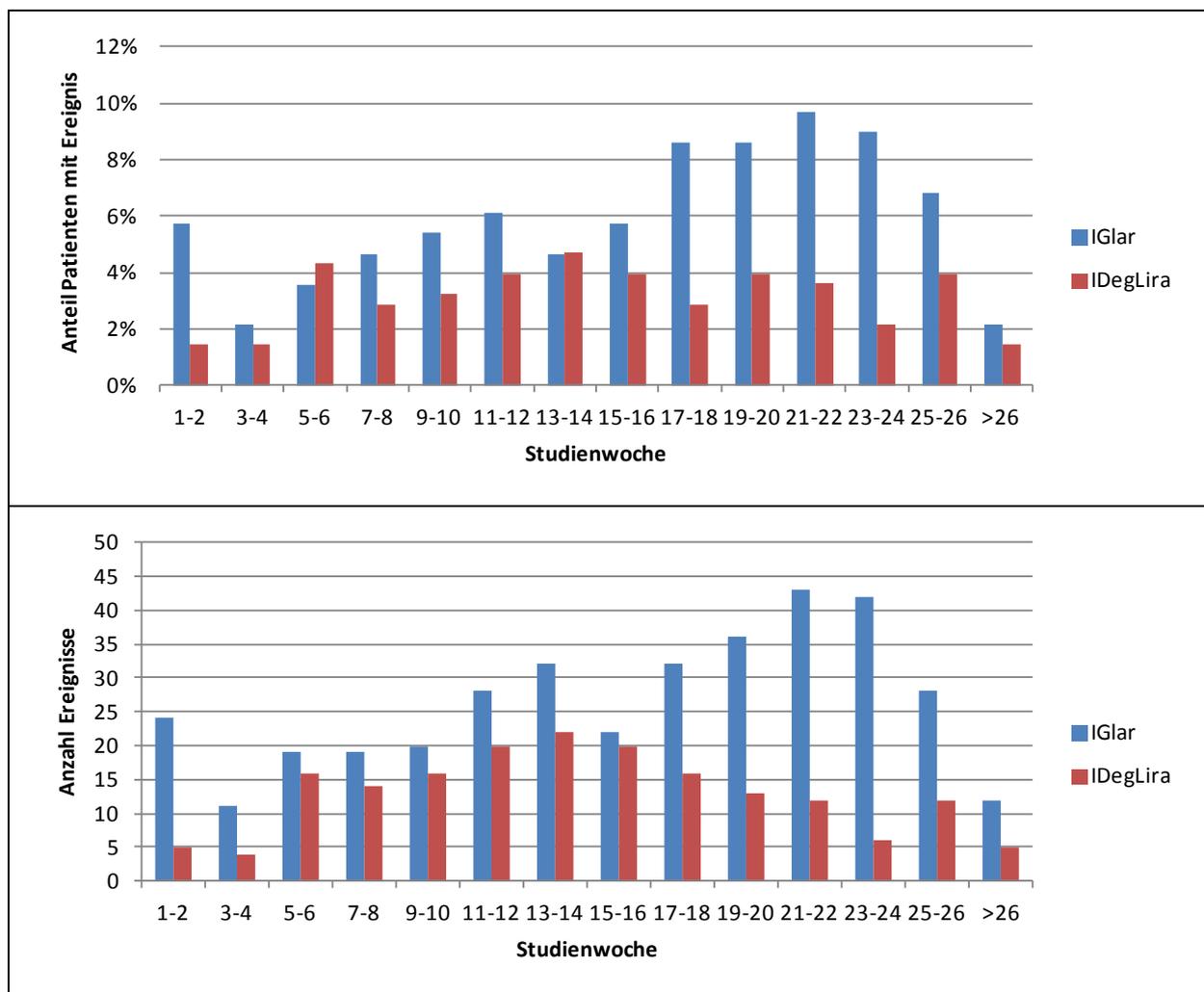


Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber in der Studie NN9068-3952 (DUAL V); n (IDegLira) = 278; n (IGLar) = 279

4.3.1.3.1.18 Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – tagsüber“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – tagsüber“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Langfristige Blutzuckersenkung ^a	Hypoglykämien ^b	Gemeinsame Betrachtung
Teilanwendungsgebiet A1				
NN9068-3697 (DUAL I)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
Teilanwendungsgebiet A2				
NN9068-3912 (DUAL II)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien	Vorteil für IDegLira
NN9068-3952 (DUAL V)	IDegLira vs. IGLar	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vorteil für IDegLira
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin ^a : siehe Tabelle 4-21; ^b : siehe Tabelle 4-52				

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-52).

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-52).

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien vergleichbar (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-52).

NN9068-3952 (DUAL V)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Nicht schweren bestätigten Hypoglykämien - tagsüber“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant geringer (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-52).

4.3.1.3.1.19 Schwere Hypoglykämien - gesamt – RCT

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien - gesamt“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien gemäß ADA-Definition, definiert als Hypoglykämie, bei der der Patient Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon bzw. andere Wiederbelebensmaßnahmen benötigt. Aufgrund der niedrigen Ereignisraten wurde auf eine getrennte Darstellung nach Tageszeit verzichtet.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.

ADA: American Diabetes Association; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere Hypoglykämien - gesamt“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte,

die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des FAS durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien - gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	2 (0,2)*	833	Rate Ratio	0,51 (---)	[0,07; 3,62]	0,4998
IDeg	412	2 (0,5)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,51 (---)	[0,07; 3,63]	---
				OR adjustiert	0,52 (---)	[0,07; 3,77]	---
				RR	0,50 (---)	[0,07; 3,51]	---
				RR adjustiert	n.b.	n.b.	---
				ARR	-0,00 (---)	[-0,01; 0,01]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	3 (0,4)	833	Rate Ratio	0,77 (---)	[0,13; 4,61]	0,7752
IDeg	412	2 (0,5)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,76 (---)	[0,13; 4,56]	---
				OR adjustiert	0,76 (---)	[0,13; 4,57]	---
				RR	0,76 (---)	[0,13; 4,52]	---
				RR adjustiert	0,76 (---)	[0,13; 4,53]	---
				ARR	-0,00 (---)	[-0,01; 0,01]	---
				ARR adjustiert	n.b.	n.b.	---

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlär	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	1 (0,5)	---	Rate Ratio	(---) ^a	(---) ^a	---
IDeg	199	0 (0,0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	(---) ^a bzw. n.b.	(---) ^a bzw. n.b.	---
				OR adjustiert	(---) ^a	(---) ^a	---
				RR	(---) ^a bzw. n.b.	(---) ^a bzw. n.b.	---
				RR adjustiert	(---) ^a	(---) ^a	---
				ARR	0,01 (---)	[-0,00; 0,01]	---
				ARR adjustiert	(---) ^a	(---) ^a	---
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	0 (0,0)	---	Rate Ratio	(---) ^a	(---) ^a	---
IGlär	279	1 (0,4)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	(---) ^a	(---) ^a	---
				OR adjustiert	(---) ^a bzw. n.b.	(---) ^a bzw. n.b.	---
				RR	1,00 (---)	[1,00; 1,01]	---
				RR adjustiert	(---) ^a	(---) ^a	---
				ARR	0,00 (---)	[-0,00; 0,01]	---
				ARR adjustiert	(---) ^a	(---) ^a	---
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: Dual Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlär: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Studie	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlax	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
<p>*: Im IDegLira-Studienarm trat eine weitere schwere Hypoglykämie auf, die an dieser Stelle nicht berücksichtigt wurde. Die Berücksichtigung dieses Ereignisses erfolgte im Rahmen der Extensionphase (siehe Erläuterungen im entsprechenden Abschnitt unter der Tabelle).</p> <p>^a: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde keine weitere Analyse durchgeführt.</p>							

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

Der Anteil der Patienten mit „Schweren Hypoglykämien - gesamt“ war gering und lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 0,2 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 0,5 %. Im Insulin degludec/Liraglutid-Arm trat eine weitere schwere Hypoglykämie auf, die vom Studienleiter jedoch nicht als solche im Dokumentationsbogen erfasst wurde. Ein hinzugezogener externer Experte hat das Ereignis jedoch als schwere Hypoglykämie bewertet. Im Insulin degludec/Liraglutid-Studienarm trat eine weitere schwere Hypoglykämie auf, die an dieser Stelle nicht berücksichtigt wurde. Die Berücksichtigung dieses Ereignisses erfolgte im Rahmen der Extensionphase. Es zeigte sich ein kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen von Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec (Rate Ratio: 0,51; 95 %-KI [0,07; 3,62]; $p = 0,4998$ / Relatives Risiko: 0,50; 95 %-KI [0,07; 3,51]).

Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf eine weitergehende Analyse des zeitlichen Verlaufs verzichtet.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Der Anteil der Patienten mit „Schweren Hypoglykämien - gesamt“ war gering und lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 0,4 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 0,5 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec (Rate Ratio: 0,77; 95 %-KI [0,13; 4,61]; $p = 0,7752$ / Relatives Risiko adjustiert für HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn: 0,76; 95 %-KI [0,13; 4,53]).

Das in der Hauptphase der Studie NN9068-3697 (DUAL I) aufgetretene, aber in den Ergebnistabellen zunächst nicht als schwere Hypoglykämie dokumentierte, Ereignis (siehe Ergebnisbeschreibung zuvor), wurde im Rahmen der Extensionphase bei allen Auswertungen berücksichtigt.

Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf eine weitergehende Analyse des zeitlichen Verlaufs verzichtet.

Teilanwendungsgebiet A2

NN9068-3912 (DUAL II)

Der Anteil der Patienten mit „Schweren Hypoglykämien - gesamt“ war gering und lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 0,5 % (Plötzliches Unwohlsein einer Patienten während sportlicher Betätigung; das Ereignis wurde als nicht schwerwiegend eingestuft, jedoch aufgrund der erforderlichen Gabe eines zuckerhaltigen Getränks als schwere Hypoglykämie erfasst) und in der Insulin degludec-Gruppe bei 0,0 %.

Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf eine weitergehende Analyse des zeitlichen Verlaufs verzichtet.

NN9068-3952 (DUAL V)

Der Anteil der Patienten mit „Schweren Hypoglykämien - gesamt“ war gering und lag in der Insulin degludec/Liraglutid bei 0,0 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 0,4 %.

Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf eine weitergehende Analyse des zeitlichen Verlaufs verzichtet.

4.3.1.3.1.20 Gemeinsame Betrachtung von „Schwere Hypoglykämien – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Gemeinsame Betrachtung von „Schwere Hypoglykämien – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	Langfristige Blutzuckersenkung ^a	Hypoglykämien ^b	Gemeinsame Betrachtung
Teilanwendungsgebiet A1				
NN9068-3697 (DUAL I)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringer Ereignisrate	Vorteil für IDegLira
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringer Ereignisrate	Vorteil für IDegLira
Teilanwendungsgebiet A2				
NN9068-3912 (DUAL II)	IDegLira vs. IDeg	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringer Ereignisrate	Vorteil für IDegLira
NN9068-3952 (DUAL V)	IDegLira vs. IGLar	Statistisch signifikanter Vorteil für IDegLira	Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringer Ereignisrate	Vorteil für IDegLira
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin ^a : siehe Tabelle 4-21; ^b : siehe Tabelle 4-56				

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Schweren Hypoglykämien - gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren

Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien vergleichbar gering (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-56).

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Schweren Hypoglykämien - gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien vergleichbar gering (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-56).

Teilanwendungsgebiet A2

NN9068-3912 (DUAL II)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Schweren Hypoglykämien - gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien vergleichbar gering (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-56).

NN9068-3952 (DUAL V)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der „Schweren Hypoglykämien - gesamt“ im Zusammenhang mit der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin: Bei einer statistisch signifikant stärkeren Blutzuckersenkung war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien vergleichbar gering (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-56).

4.3.1.3.1.21 Änderung des Körpergewichts – RCT

Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Änderung des Körpergewichts“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Das Körpergewicht wurde ohne Schuhe und nur mit leichter Bekleidung gemessen. Die Änderung des Körpergewichts wurde als Differenz des adjustierten Wertes nach 26 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Die Änderung des Körpergewichts wurde als Differenz des adjustierten Wertes nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zu Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Das Körpergewicht wurde nüchtern ohne Schuhe und nur mit leichter Bekleidung in Kilogramm oder Pfund gemessen. Die Änderung des Körpergewichts wurde als Differenz des adjustierten Wertes nach 26 Wochen gegenüber Studienbeginn dargestellt.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes	

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des Körpergewichts“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, jedoch hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts (objektive Messung des Körpergewichts). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des FAS durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende

wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, jedoch hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts (objektive Messung des Körpergewichts). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des FAS durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, zudem unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (objektive Messung des Körpergewichts). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des FAS durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, jedoch hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts (objektive Messung des Körpergewichts). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des FAS durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Mittelwert (SD) Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	Adjustierte mittlere Änderung ggü. Studi- enbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar		
					Mittelwert- Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	833	87,2 (19,0)	86,7 (18,9)	-0,55 (0,12) ^a	---	---	---
IDeg	413	87,4 (19,2)	89,0 (19,7)	1,68 (0,18) ^a	-2,22 (---)	[-2,64; -1,80]	< 0,0001
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	833	87,2 (19,0)	86,9 (19,0)	-0,40 (0,16) ^a	---	---	---
IDeg	413	87,4 (19,2)	89,7 (20,2)	2,40 (0,22) ^a	-2,80 (---)	[-3,34; -2,27]	< 0,0001
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	95,4 (19,4)	92,7 (19,7)	-2,59 (0,25) ^b	---	---	---
IDeg	199	93,5 (20,0)	93,5 (20,0)	-0,08 (0,25) ^b	-2,51 (---)	[-3,21; -1,82]	< 0,0001
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	88,3 (17,5)	86,9 (17,2)	-1,39 (0,20) ^c	---	---	---
IGlar	279	87,3 (15,8)	89,1 (15,9)	1,81 (0,20) ^c	-3,20 (---)	[-3,77; -2,64]	< 0,001 ^c
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

In der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe zeigte sich nach 26 Behandlungswochen eine durchschnittliche Gewichtsreduktion in Höhe von 0,55 kg (adjustiert). In der Insulin degludec-Gruppe dagegen nahmen die Patienten im gleichen Zeitraum im Mittel 1,68 kg (adjustiert) an Gewicht zu. Für die Änderung des Körpergewichts zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec (Differenz der adjustierten Änderung ggü. Studienbeginn für Insulin degludec/Liraglutid minus Insulin degludec -2,22 kg, 95 %-KI [-2,64 kg; -1,80 kg], $p < 0,0001$).

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

In der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe nahmen die Patienten nach 52 Behandlungswochen durchschnittlich 0,4 kg (adjustiert) ab, während die Patienten in der Insulin degludec-Gruppe im Schnitt 2,4 kg (adjustiert) an Gewicht zunahmen. Für die Änderung des Körpergewichts zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec (Differenz der adjustierten Änderung ggü. Studienbeginn für Insulin degludec/Liraglutid minus Insulin degludec -2,80 kg, 95 %-KI [-3,34 kg; -2,27 kg], $p < 0,0001$).

Teilanwendungsgebiet A2

NN9068-3912 (DUAL II)

In der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe zeigte sich nach 26 Behandlungswochen eine durchschnittliche Gewichtsreduktion in Höhe von 2,59 kg (adjustiert), während sich das durchschnittliche Gewicht in der Insulin degludec-Gruppe kaum veränderte (-0,08 kg (adjustiert)). Für die Änderung des Körpergewichts zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec (Differenz der adjustierten Änderung ggü. Studienbeginn für Insulin degludec/Liraglutid minus Insulin degludec -2,51 kg, 95 %-KI [-3,21 kg; -1,82 kg], $p < 0,0001$).

NN9068-3952 (DUAL V)

In der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe zeigte sich nach 26 Behandlungswochen eine durchschnittliche Gewichtsreduktion in Höhe von 1,39 kg (adjustiert). In der Insulin glargin-Gruppe dagegen nahmen die Patienten im gleichen Zeitraum im Mittel 1,81 kg (adjustiert) an Gewicht zu. Für die Änderung des Körpergewichts zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin glargin. (Differenz der adjustierten Änderung ggü. Studienbeginn für Insulin degludec/Liraglutid minus Insulin glargin -3,20 kg, 95 %-KI [-3,77 kg; -2,64 kg], $p < 0,001$).

4.3.1.3.1.22HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme – RCT

Tabelle 4-61: Operationalisierung von „HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Anteil Patienten, die zum Studienende einen HbA _{1c} -Wert < 7,0 % erreicht haben und bei denen weder bestätigte Hypoglykämien auftraten (gemäß DUAL-Studien-Definition, siehe Tabelle 4-30) noch eine Gewichtszunahme zu verzeichnen war.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes	

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Aus dem niedrigen Verzerrungspotenzial der einzelnen Komponenten des betrachteten Endpunktes ergibt sich für die gemeinsame bzw. kombinierte Betrachtung ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Aus dem niedrigen Verzerrungspotenzial der einzelnen Komponenten des betrachteten Endpunktes ergibt sich für die gemeinsame bzw. kombinierte Betrachtung ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt.

NN9068-3912 (DUAL II)

Aus dem niedrigen Verzerrungspotenzial der einzelnen Komponenten des betrachteten Endpunktes ergibt sich für die gemeinsame bzw. kombinierte Betrachtung ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt.

NN9068-3952 (DUAL V)

Aus dem niedrigen Verzerrungspotenzial der einzelnen Komponenten des betrachteten Endpunktes ergibt sich für die gemeinsame bzw. kombinierte Betrachtung ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Anzahl Patienten, die den kombinierten Endpunkt erreichten (%)	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1						
NN9068-3697 (DUAL I)						
IDegLira	833	256 (30,7)	---	---	---	---
IDeg	413	52 (12,6)	OR ^a	3,27	[2,34; 4,57]	< 0,0001
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)						
IDegLira	833	218 (26,2)	---	---	---	---
IDeg	413	41 (9,9)	OR ^a	3,39	[2,35; 4,88]	< 0,0001
Teilanwendungsgebiet A2						
NN9068-3912 (DUAL II)						
IDegLira	199	73 (36,7)	---	---	---	---
IDeg	199	16 (8,0)	OR ^b	6,98	[3,76; 12,97]	< 0,0001
NN9068-3952 (DUAL V)						
IDegLira	278	99 (35,6)	---	---	---	---
IGlar	279	26 (9,3)	OR ^c	6,54	[3,95; 10,82]	< 0,0001
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds ratio; s. o.: siehe oben</p> <p>Auswertungsart- und kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>^a: Logistische Regression mit Behandlung, Region und vorangegangener antidiabetischer Behandlung, HbA_{1c}-Stratum und Teilnahme an der Sub-Studie als fixe Faktoren sowie HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn und Körpergewicht zu Studienbeginn als Kovariate</p> <p>^b: Logistische Regression mit Behandlung, Region und vorangegangener antidiabetischer Behandlung als fixe Faktoren sowie HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn und Körpergewicht zu Studienbeginn als Kovariate</p> <p>^c: Logistische Regression mit Behandlung und Region als fixe Faktoren sowie HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn und Körpergewicht zu Studienbeginn als Kovariaten</p>						

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Der Anteil Patienten, die zum Studienende einen HbA_{1c}-Zielwert von < 7,0 % erreicht haben und bei denen dabei weder bestätigte Hypoglykämien noch eine Gewichtszunahme auftrat, lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 30,7 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 12,6 %. Das adjustierte OR betrug 3,27; 95 %-KI [2,34; 4,57]; p < 0,0001), das heißt, dass die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Insulin degludec behandelten Patienten eine mehr als 3-fach höhere Chance haben, ihre individuellen therapeutischen Ziele nach NVL bzgl. einer ausreichenden Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu erreichen.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Der Anteil Patienten, die zum Studienende einen HbA_{1c}-Zielwert von < 7,0 % erreicht haben und bei denen dabei weder bestätigte Hypoglykämien noch eine Gewichtszunahme auftrat, lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 26,2 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 9,9 %. Das adjustierte OR betrug 3,39; 95 %-KI [2,35; 4,88]; p < 0,0001), das heißt, dass die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Insulin degludec behandelten Patienten eine mehr als 3-fach höhere Chance haben, ihre individuellen therapeutischen Ziele nach NVL bzgl. einer ausreichenden Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu erreichen.

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Der Anteil Patienten, die zum Studienende einen HbA_{1c}-Zielwert von < 7,0 % erreicht haben und bei denen dabei weder bestätigte Hypoglykämien noch eine Gewichtszunahme auftrat, lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 36,7 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 8,0 %. Das adjustierte OR betrug 6,98; 95 %-KI [3,76; 12,97]; p < 0,0001), das heißt, dass die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Insulin degludec behandelten Patienten eine fast 7-fach höhere Chance haben, ihre individuellen therapeutischen Ziele nach NVL bzgl. einer ausreichenden Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu erreichen.

NN9068-3952 (DUAL V)

Der Anteil Patienten, die zum Studienende einen HbA_{1c}-Zielwert in Höhe < 7,0 % erreicht haben und bei denen dabei weder bestätigte Hypoglykämien noch eine Gewichtszunahme auftrat, lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 35,6 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 9,3 %. Das adjustierte OR betrug 6,54; (95 %-KI [3,95; 10,82]; p < 0,0001), das heißt, dass die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Insulin glargin behandelten Patienten eine mehr als 6-fach höhere Chance haben, ihre indivi-

duellen therapeutischen Ziele nach NVL bzgl. einer ausreichenden Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu erreichen.

4.3.1.3.1.23 Unerwünschte Ereignisse (gesamt) – RCT

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	<p>Definition</p> <p>Jegliches unerwünschte medizinische Ereignis (von den ersten studienrelevanten Aktivitäten nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der Follow-Up-Phase) eines Studienteilnehmers wurde unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung als ein UE definiert.</p> <p>Ein UE konnte somit jedes ungünstige bzw. unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines unregelmäßigen Laborbefundes), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitgleich mit der Anwendung eines Arzneimittels auftraten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und dem Auftreten des Symptoms bestand. Eine Verschlechterung der Begleiterkrankungen wurde als UE dokumentiert. Eine Verschlechterung des bestehenden UE wurde mithilfe eines separaten UE-Bogens dokumentiert. Das Ausmaß bzw. die Schwere des UE wurden erneut bewertet.</p> <p>Als UE wurden auch unregelmäßige klinisch signifikante Laboregebnisse dokumentiert, die auf eine Erkrankung bzw. auf Organtoxizität hinwiesen und so stark ausgeprägt waren, dass sie ein aktives Handeln (wie z. B. Dosisanpassung, Absetzen des Studienpräparates, häufigere Follow-Up-Untersuchungen oder zusätzliche Diagnostik) erforderten.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden nicht als UE dokumentiert:</p> <p>Bereits vor der Studie geplante Maßnahmen/Eingriffe (es sei denn, die Erkrankung, für die diese Maßnahmen vorgesehen waren, hat sich nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung aufgrund der ersten studienbezogenen Aktivitäten verschlechtert).</p> <p>Bereits vor dem Studienbeginn vorhandene Erkrankungen, die im Laufe des Screenings diagnostiziert wurden. Sie wurden als Anamnese/Begleiterkrankungen des Patienten dokumentiert.</p> <p>Dokumentation</p> <p>Alle UE (sowohl die vom Prüfarzt beobachteten UE als auch die spontan seitens des Patienten gemeldeten UE) wurden vom Studienpersonal während der ganzen Studienlaufzeit dokumentiert und ausgewertet. Die Patienten wurden bei jedem Kontakt (am Studienort oder telefonisch) zusätzlich zu den seit dem letzten Kontakt aufgetretenen UE (inkl. Änderungen bezüglich der bestehenden Erkrankungen oder neuer Erkrankungen) befragt.</p> <p>Kodierung</p> <p>Alle UE wurden nach der Version 15.0 des MedDRA durch das medizinisch qualifizierte Studienpersonal (von Novo Nordisk) kodiert. Schwerwiegende UE wurden zusätzlich durch die Abteilung Global Safety von Novo Nordisk erneut kodiert bzw. bestätigt.</p>
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	<p>Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.</p> <p>Kodierung</p> <p>Alle UE wurden nach der Version 15.0 aufwärts des MedDRA kodiert.</p>
NN9068-3912 (DUAL II)	<p>Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.</p>
NN9068-3952 (DUAL V)	<p>Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.</p> <p>Kodierung</p> <p>Alle UE wurden nach der Version 15.1 aufwärts des MedDRA kodiert.</p>
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte Ereignisse	

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	n (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	521 (63,2)	833	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	248 (60,2)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,10 (---)	[0,86; 1,40]	---
				RR	1,04 (---)	[0,95; 1,14]	---
				ARR	0,02 (---)	[-0,03; 0,08]	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	587 (71,2)	833	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	291 (70,6)	413	Rate Ratio adjustiert	----	---	---
				OR	0,97 (---)	[0,75; 1,27]	---
				RR	0,99 (---)	[0,93; 1,07]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,06; 0,05]	---
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	115 (57,8)	199	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	199	122 (61,3)	199	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,89 (---)	[0,59; 1,35]	---
				RR	0,95 (---)	[0,82; 1,09]	---
				ARR	-0,03 (---)	[-0,12; 0,06]	---
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	160 (57,6)	278	Rate Ratio	---	---	---

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

Studie	N1	n (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
IGlar	279	141 (50,5)	279	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,30 (---)	[0,92; 1,85]	---
				RR	1,14 (---)	[0,99; 1,31]	---
				ARR	0,07 (---)	[-0,01; 0,15]	---
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 63,2 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 60,2 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich unerwünschter Ereignisse.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 71,2 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 70,6 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich unerwünschter Ereignisse.

Teilanwendungsgebiet 2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 57,8 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 61,3 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich unerwünschter Ereignisse.

NN9068-3952 (DUAL V)

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 57,6 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 50,5 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin glargin bezüglich unerwünschter Ereignisse.

4.3.1.3.1.24 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt) – RCT

Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	<p>Definition Jedes Ereignis, auf das einer der folgenden Punkte zutraf, wurde als SUE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • lebensbedrohliche Situation • Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung • bleibende oder schwerwiegende Behinderung / Invalidität • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • medizinisches Ereignis, das weder Tod oder Hospitalisierung zur Folge hatte noch lebensbedrohlich war, aber (nach Einschätzung des behandelnden Arztes) den Patienten gefährden konnte und eine Behandlung erforderlich machte, um eines der oben erwähnten Ereignisse zu verhindern. <p>Dokumentation Wie UE, siehe Tabelle 4-64.</p> <p>Kodierung Wie UE, siehe Tabelle 4-64.</p>
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	<p>Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.</p> <p>Kodierung Alle UE wurden nach der Version 15.0 aufwärts des MedDRA kodiert.</p>
NN9068-3912 (DUAL II)	<p>Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.</p>
NN9068-3952 (DUAL V)	<p>Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.</p> <p>Kodierung Alle UE wurden nach der Version 17.0 des MedDRA kodiert.</p>
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse</p>	

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	n (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	19 (2,3)	833	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	8 (1,9)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,19 (---)	[0,52; 2,75]	---
				RR	1,19 (---)	[0,53; 2,70]	---
				ARR	0,00 (---)	[-0,01; 0,02]	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	38 (4,6)	833	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	22 (5,3)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,84 (---)	[0,49; 1,45]	---
				RR	0,86 (---)	[0,51; 1,42]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,03; 0,02]	---
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	7 (3,5)	199	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	199	11 (5,5)	199	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,64 (---)	[0,24; 1,70]	---
				RR	0,65 (---)	[0,26; 1,64]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,05; 0,03]	---

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

Studie	N1	n (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	5 (1,8)	278	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	279	9 (3,2)	279	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,55	[0,18; 1,66]	---
				RR	0,56	[0,19; 1,64]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,04; 0,01]	---
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS : Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 2,3 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 1,9 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 4,6 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 5,3 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 3,5 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 5,5 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

NN9068-3952 (DUAL V)

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 1,8 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 3,2 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin glargin bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

4.3.1.3.1.25 Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Anzahl der Patienten, die aufgrund UE die Studienmedikation absetzen mussten. Zur Definition, Dokumentation und Kodierung der UE im Allgemeinen siehe Tabelle 4-64.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 15.0 aufwärts des MedDRA kodiert.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 17.0 des MedDRA kodiert.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte Ereignisse	

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (FAS)

durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	n (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	833	9 (1,1)	833	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	413	8 (1,9)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,55 (---)	[0,21; 1,43]	---
				RR	0,56 (---)	[0,22; 1,44]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,02; 0,01]	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	14 (1,7)	833	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	9 (2,2)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,76 (---)	[0,33; 1,78]	---
				RR	0,76 (---)	[0,33; 1,74]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,03; 0,01]	---
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	1 (0,5)	199	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	199	3 (1,5)	199	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,35 (---)	[0,04; 3,40]	---
				RR	0,35 (---)	[0,04; 3,37]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,03; 0,01]	---

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

Studie	N1	n (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	7 (2,5)	278	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	279	1 (0,4)	279	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	7,18 (---)	[0,88; 58,75]	---
				RR	7,03 (---)	[0,87; 56,72]	---
				ARR	0,02 (---)	[0,00; 0,04]	---
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Die Rate der Patienten, die die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 1,1 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 1,9 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Die Rate der Patienten, die die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 1,7 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 2,2 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Die Rate der Patienten, die die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 0,5 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 1,5 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

NN9068-3952 (DUAL V)

Die Rate der Patienten, die die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 2,5 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 0,4 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin glargin bezüglich Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

In der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe wurde die Behandlung mit der Studienmedikation bei 7 von insgesamt 278 Patienten abgebrochen, in der Insulin glargin-Gruppe kam es bei einem von insgesamt 279 Patienten zum Therapieabbruch. Bei der Mehrheit der Therapieabbrüche in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe handelte es um gastrointestinale Ereignisse. Diese traten insbesondere zu Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation (Tage 1-4) und im Zusammenhang mit der Dosis titration auf. Alle Ereignisse waren mild bis moderat. „Gastrointestinale Nebenwirkungen können vermehrt zu Beginn der Xultophy® Therapie auftreten und verschwinden unter fortgesetzter Behandlung üblicherweise innerhalb weniger Tage oder Wochen“ [1]. Bei einem der 7 Patienten wurde der Therapieabbruch an Tag 1 aufgrund der im Studienprotokoll verwendeten Definition für „treatment emergent“ als therapie-

bedingter Therapieabbruch klassifiziert, jedoch hatte dieser Patient laut ärztlicher Dokumentation keine Studienmedikation eingenommen.

4.3.1.3.1.26 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis) – RCT

Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis)“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Zur Definition, Dokumentation und Kodierung der UE im Allgemeinen siehe Tabelle 4-64. Das für diesen Endpunkt herangezogene MESI lautet „Pankreatitis oder Verdacht auf Pankreatitis“ („Pancreatitis or suspicion of pancreatitis“). Dieses MESI wurde von einem unabhängigen, externen und verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee bestätigt (zum Identifizierungs- und Bewertungsprozess der MESI siehe 4.2.5.2, S. 57). Weiterhin erfolgte beim MESI „Erhöhte Lipase und/oder Amylase“ eine Adjudizierung, falls ein Verdacht auf Pankreatitis vorlag.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 15.0 aufwärts des MedDRA kodiert.
NN9068-3912 (DUALII)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 17.0 des MedDRA kodiert.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; MESI: medical event of special interest; UE: unerwünschte Ereignisse	

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis)“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes, unabhängiges EAC bewertet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes, unabhängiges EAC bewertet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelte sich um eine doppelblinde Studie. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes, unabhängiges EAC bewertet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	n, bestätigt durch EAC (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlara ^a	Schätzer (SE) ^a	95 %-KI ^a	p-Wert ^a
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	0 (0,0)	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	0 (0,0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	0 (0,0)	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	0 (0,0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	0 (0,0)	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	199	0 (0,0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
NN9068-3952 (DUAL V)							

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

Studie	N1	n, bestätigt durch EAC (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar ^a	Schätzer (SE) ^a	95 %-KI ^a	p-Wert ^a
IDegLira	278	0 (0,0)	---	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	279	0 (0,0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; EAC: Endpunkt-Bewertungskomitee; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler ^a : Da keine Ereignisse bestätigt wurden, erfolgte keine Berechnung der Effektmaße.							

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurde weder in der Insulin degludec/Liraglutid- noch in der Insulin degludec-Gruppe ein Pankreatitis-Ereignis bestätigt.

Die zuvor durchgeführte Suche nach Pankreatitis-bezogenen UE ergab jeweils einen Fall von akuter und chronischer Pankreatitis (beide unter Insulin degludec/Liraglutid). Weiterhin traten bei 14 Patienten insgesamt 16 Fälle von “Verdacht auf Pankreatitis” (im Sinne erhöhter Lipase- und/oder Amylase-Werte) auf:

- 6 Patienten (7 Ereignisse) unter Insulin degludec/Liraglutid
- 2 Patienten (2 Ereignisse) unter Insulin degludec
- 5 Patienten (6 Ereignisse) unter Liraglutid
- 1 Patient (1 Ereignis) vor Beginn der Behandlung

Bei einem Patienten in der Liraglutid-Gruppe wurde das Ereignis “erhöhter Lipase-Wert” vom EAC als akute Pankreatitis bestätigt.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurde weder in der Insulin degludec/Liraglutid- noch in der Insulin degludec-Gruppe ein Pankreatitis-Ereignis bestätigt.

Die zuvor durchgeführte Suche nach Pankreatitis-bezogenen UE ergab jeweils einen Fall von akuter und chronischer Pankreatitis (beide unter Insulin degludec/Liraglutid) sowie ein pankreatitis-bezogenes Ereignis unter Liraglutid (pankreatitis-bezogene Symptome durch Pankreaskarzinom). Zudem wurden zwei weitere Fälle (nicht im Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten) von akuter Pankreatitis adjudiziert (jeweils unter Liraglutid und Insulin degludec).

Weiterhin traten bei 13 Patienten insgesamt 15 Fälle von “Verdacht auf Pankreatitis” (im Sinne erhöhter Lipase- und/oder Amylase-Werte) auf:

- 6 Patienten (7 Ereignisse) unter Insulin degludec/Liraglutid
- 2 Patienten (2 Ereignisse) unter Insulin degludec
- 5 Patienten (6 Ereignisse) unter Liraglutid

Bei einem Patienten trat ein Ereignis vor Beginn der Behandlung auf (d. h. nicht im Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten).

Bei zwei Patienten in der Liraglutid-Gruppe wurden die zugehörigen Ereignisse (jeweils “erhöhter Lipase-Wert” und “Pankreaskarzinom”) vom EAC als akute Pankreatitis bestätigt. Zudem wurde ein Fall von akuter Pankreatitis (nicht im Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten) (Insulin degludec, 66 Tage nach letzter Studienmedikation) als solcher vom EAC bestätigt.

Teilanwendungsgebiet A2

NN9068-3912 (DUAL II)

Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurde weder in der Insulin degludec/Liraglutid- noch in der Insulin degludec-Gruppe ein Pankreatitis-Ereignis bestätigt.

Die zuvor durchgeführte Suche nach Pankreatitis-bezogenen UE ergab keinen Fall von Pankreatitis. Weiterhin trat bei einem Patienten (Insulin degludec/Liraglutid) ein Fall von “Verdacht auf Pankreatitis” (im Sinne erhöhter Lipase-Werte) auf.

NN9068-3952 (DUAL V)

Es traten weder in der Insulin degludec/Liraglutid- noch in der Insulin glargin-Gruppe Pankreatitis-Ereignisse auf, die vom EAC bestätigt werden konnten.

Die zuvor durchgeführte Suche nach Pankreatitis-bezogenen UE ergab keinen Fall von Pankreatitis.

4.3.1.3.1.27 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse: Neoplasien (adjudiziert), Thyroidektomie (adjudiziert), Struma (nicht adjudiziert)) – RCT

Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse: Neoplasien (adjudiziert), Thyroidektomie (adjudiziert), Struma (nicht adjudiziert))“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Zur Definition, Dokumentation und Kodierung der UE im Allgemeinen siehe Tabelle 4-64. Es werden Ereignisse von Schilddrüsen-Neoplasien, Thyroidektomie und Struma betrachtet. Das für diesen Endpunkt herangezogene MESI lautet „Erkrankung der Schilddrüse“ („Thyroid disease“): Davon wurden Schilddrüsen-Neoplasien und Thyroidektomie durch ein unabhängiges, externes und verblindetes Endpunkt-Bewertungskomitee bestätigt (zum Identifizierungs- und Bewertungsprozess der MESI siehe 4.2.5.2, S. 57). Struma war laut Studienprotokoll kein zu adjudizierendes Ereignis, wird jedoch aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit der Schilddrüsen-Erkrankungen aufgenommen.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 15.0 aufwärts des MedDRA kodiert.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 17.0 des MedDRA kodiert.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MESI: medical event of special interest; UE: unerwünschte Ereignisse	

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse: Neoplasien (adjudiziert), Thyroidektomie (adjudiziert), Struma (nicht adjudiziert))“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse (Neoplasien/Thyroidektomie) wurden durch ein verblindetes unabhängiges EAC bewertet. Struma-Fälle wurden als Nebenbefund durch externe Endokrinologen unabhängig von der Studienmedikation beurteilt und ebenfalls als verblindet erhoben betrachtet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Struma wurden nicht durch das verblindete EAC bewertet. Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse (Neoplasien/Thyroidektomie) wurden durch ein verblindetes unabhängiges EAC bewertet. Struma-Fälle wurden als Nebenbefund durch externe Endokrinologen unabhängig von der Studienmedikation beurteilt und ebenfalls als verblindet erhoben betrachtet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Struma wurden nicht durch das verblindete EAC bewertet. Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Be-

richterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelte sich um eine doppelblinde Studie. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse (Neoplasien/Thyreoidektomie) wurden durch ein verblindetes unabhängiges EAC bewertet. Struma-Fälle wurden als Nebenbefund durch externe Endokrinologen unabhängig von der Studienmedikation beurteilt und ebenfalls als verblindet erhoben betrachtet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Struma wurden nicht durch das verblindete EAC bewertet. Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse: Neoplasien (adjudiziert), Thyroidektomie (adjudiziert), Struma (nicht adjudiziert))“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	n, bestätigt durch EAC ^b (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlara ^a	Schätzer (SE) ^a	95 %-KI ^a	p-Wert ^a
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	0 (0,0)	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	0 (0,0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	0 (0,0)	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	1 (0,2)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	0 (0,0)	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	199	0 (0,0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
NN9068-3952 (DUAL V)							

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

Studie	N1	n, bestätigt durch EAC ^b (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGl ^a	Schätzer (SE) ^a	95 %-KI ^a	p-Wert ^a
IDegLira	278	0 (0,0)	---	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	279	0 (0,0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; EAC: Endpunkt-Bewertungskomitee; Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGl^a: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>^a: Aufgrund der geringen Ereigniszahl (bzgl. Struma, siehe unten) bzw. da keine Ereignisse bestätigt wurden, erfolgte keine Berechnung der Effektmaße.</p> <p>^b: Gilt nicht für Struma.</p>							

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Adjudizierte Ereignisse (Schilddrüsen-Neoplasien, Thyroidektomie): Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurde weder in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe noch in der Insulin degludec-Gruppe ein Ereignis bestätigt.

Nicht adjudizierte Ereignisse (Struma): Es traten weder in der Insulin degludec/Liraglutid- noch in der Insulin degludec-Gruppe Fälle von Struma auf.

Die zuvor durchgeführte Suche nach Schilddrüsen-bezogenen UE ergab sieben entsprechende Fälle bei sieben Patienten:

- 3 Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid (1-mal Hyperthyreose, 2-mal Schilddrüsen-Neoplasie)
- 1 Patient unter Insulin degludec (1-mal asymptomatische Hypercalcitoninämie)
- 3 Patienten unter Liraglutid (2-mal Struma, 1-mal Schilddrüsen-Neoplasie)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Adjudizierte Ereignisse (Schilddrüsen-Neoplasien, Thyroidektomie): Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurde weder in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe noch in der Insulin degludec-Gruppe ein Ereignis bestätigt.

Nicht adjudizierte Ereignisse (Struma): Es trat in der Insulin degludec-Gruppe 1 Fall von Struma auf. Ein Zusammenhang des in der Studie dokumentierten Strumafalls mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

Die zuvor durchgeführte Suche nach Schilddrüsen-bezogenen UE ergab 16 entsprechende Fälle bei 15 Patienten:

- 7 Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid (3-mal Hyperthyreose, 1-mal Hypothyreose, 1-mal Schilddrüsenzyste, 2-mal Schilddrüsen-Neoplasie)
- 4 Patienten unter Insulin degludec (1-mal Hyperthyreose, 1-mal Hypothyreose, 1-mal Struma, 1-mal asymptomatische Hypercalcitoninämie)
- 4 Patienten unter Liraglutid (1-mal Hyperthyreose, 2-mal Struma, 1-mal Autoimmunthyreoditis, 1-mal Schilddrüsen-Neoplasie)

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Adjudizierte Ereignisse (Schilddrüsen-Neoplasien, Thyroidektomie): Es trat weder in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe noch in der Insulin degludec-Gruppe ein für das Endpunkt-Bewertungskomitee zu bewertendes Ereignis auf.

Nicht adjudizierte Ereignisse (Struma): Es traten weder in der Insulin degludec/Liraglutid- noch in der Insulin degludec-Gruppe Fälle von Struma auf.

Die zuvor durchgeführte Suche nach Schilddrüsen-bezogenen UE ergab keine entsprechenden Fälle.

NN9068-3952 (DUAL V)

Adjudizierte Ereignisse (Schilddrüsen-Neoplasien, Thyroidektomie): Von den vom EAC begutachteten Ereignissen wurde weder in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe noch in der Insulin glargin-Gruppe ein Ereignis bestätigt.

Nicht adjudizierte Ereignisse (Struma): Es traten weder in der Insulin degludec/Liraglutid- noch in der Insulin degludec-glargin Fälle von Struma auf.

Die zuvor durchgeführte Suche nach Schilddrüsenbezogenen UE ergab zwei entsprechende Fälle bei zwei Patienten: je 1 Patient pro Studienarm mit einer Schilddrüsenzyste.

4.3.1.3.1.28 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Dehydrierung) – RCT

Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Dehydrierung)“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Zur Definition, Dokumentation und Kodierung der UE im Allgemeinen siehe Tabelle 4-64. Der für diesen Endpunkt herangezogene MedDRA preferred term lautet „dehydration“.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 15.0 aufwärts des MedDRA kodiert.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 17.0 des MedDRA kodiert.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte Ereignisse	

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Dehydrierung)“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Parameter (z. B.

Hämatokrit-Wert) objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Parameter (z. B. Hämatokrit-Wert) objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Parameter (z. B. Hämatokrit-Wert) objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Dehydrierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	n (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlara ^a	Schätzer (SE) ^a	95 %-KI ^a	p-Wert ^a
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	2 (0,2)	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	1 (0,2)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	2 (0,2)	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	2 (0,5)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	0 (0,0)	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	199	0 (0,0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	0 (0,0)	---	Rate Ratio	---	---	---

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

Studie	N1	n (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlar ^a	Schätzer (SE) ^a	95 %-KI ^a	p-Wert ^a
IGlar	279	0 (0,0)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>^a: Aufgrund der geringen Ereigniszahl bzw. da keine Ereignisse auftraten, erfolgte keine Berechnung der Effektmaße.</p>							

Teilanwendungsgebiet A1**NN9068-3697 (DUAL I)**

Die Rate der Patienten mit Dehydrierung lag in der Insulin degludec/Liraglutid- und in der Insulin degludec-Gruppe bei jeweils 0,2 %.

Ein Zusammenhang der in der Studie dokumentierten Dehydrierungen mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Die Rate der Patienten mit Dehydrierung lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 0,2 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 0,5 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich Dehydrierungen.

Ein Zusammenhang der in der Studie dokumentierten Dehydrierungen mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

Teilanwendungsgebiet A2**NN9068-3912 (DUAL II)**

Die Rate der Patienten mit Dehydrierung lag in der Insulin degludec/Liraglutid- und in der Insulin degludec-Gruppe bei jeweils 0,0 %.

NN9068-3952 (DUAL V)

Die Rate der Patienten mit Dehydrierung lag in der Insulin degludec/Liraglutid- und in der Insulin glargin-Gruppe bei jeweils 0,0 %.

4.3.1.3.1.29 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie) – RCT

Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)“

Studie	Operationalisierung
NN9068-3697 (DUAL I)	Zur Definition, Dokumentation und Kodierung der UE im Allgemeinen siehe Tabelle 4-64. Der für diesen Endpunkt herangezogene MedDRA preferred term lautet „diabetic retinopathy“.
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 15.0 aufwärts des MedDRA kodiert.
NN9068-3912 (DUAL II)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben.
NN9068-3952 (DUAL V)	Analog zur Studie NN9068-3697 (DUAL I), siehe oben. Kodierung Alle UE wurden nach der Version 17.0 des MedDRA kodiert.
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte Ereignisse	

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)“ 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
NN9068-3697 (DUAL I)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3912 (DUAL II)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NN9068-3952 (DUAL V)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; ITT: Intent-to-Treat						

NN9068-3697 (DUAL I)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Veränderungen des Augenhintergrunds objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Veränderungen des Augenhintergrunds objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3912 (DUAL II)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

NN9068-3952 (DUAL V)

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Veränderungen des Augenhintergrunds objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N1	n (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGlax	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Teilanwendungsgebiet A1							
NN9068-3697 (DUAL I)							
IDegLira	825	7 (0,8)	833	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	1 (0,2)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	3,50 (---)	[0,43; 28,68]	---
				RR	3,47 (---)	[0,43; 28,04]	---
				ARR	0,01 (---)	[-0,00; 0,01]	---
NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)							
IDegLira	825	9 (1,1)	833	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	412	2 (0,5)	413	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	2,35 (---)	[0,50; 11,00]	---
				RR	2,31 (---)	[0,50; 10,56]	---
				ARR	0,01 (---)	[-0,00; 0,02]	---
Teilanwendungsgebiet A2							
NN9068-3912 (DUAL II)							
IDegLira	199	2 (1,0)	199	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	199	2 (1,0)	199	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,18 (---)	[0,16; 8,57]	---
				RR	1,17 (---)	[0,17; 8,25]	---
				ARR	0,00 (---)	[-0,02; 0,02]	---

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

Studie	N1	n (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg bzw. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
NN9068-3952 (DUAL V)							
IDegLira	278	1 (0,4)	---	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	279	7 (2,5)	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR^d	<i>0,14 (---)</i>	<i>[0,02; 1,15]</i>	---
				RR^d	<i>0,14 (---)</i>	<i>[0,02; 1,16]</i>	---
				ARR^d	<i>-0,02 (---)</i>	<i>[-0,04; -0,00]</i>	---
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Teilanwendungsgebiet A1

NN9068-3697 (DUAL I)

Die Rate der Patienten mit diabetischer Retinopathie lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 0,8 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 0,2 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich diabetischer Retinopathie. Ein Zusammenhang der in der Studie dokumentierten diabetischen Retinopathien mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Die Rate der Patienten mit diabetischer Retinopathie lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 1,1 % und in der Insulin degludec-Gruppe bei 0,5 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich diabetischer Retinopathie. Ein Zusammenhang der in der Studie dokumentierten diabetischen Retinopathien mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

Teilanwendungsgebiet A2

NN9068-3912 (DUAL II)

Die Rate der Patienten mit diabetischer Retinopathie lag in der Insulin degludec/Liraglutid- und in der Insulin degludec-Gruppe bei 1,0 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich diabetischer Retinopathie. Ein Zusammenhang der in der Studie dokumentierten diabetischen Retinopathien mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

NN9068-3952 (DUAL V)

Die Rate der Patienten mit diabetischer Retinopathie lag in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe bei 0,4 % und in der Insulin glargin-Gruppe bei 2,5 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin glargin bezüglich diabetischer Retinopathie. Ein Zusammenhang der in der Studie dokumentierten diabetischen Retinopathien mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet.

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.

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.

Bei den nachfolgend dargestellten Subgruppenanalysen handelt es sich um post-hoc Auswertungen [56], da in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien keine Subgruppenanalysen vorab geplant waren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Damit erschweren im Wesentlichen drei Aspekte die Interpretation der Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen [7]:

1. 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. Sie haben keinen Beweischarakter.

2. Zudem besteht bei der Analyse zahlreicher Subgruppen, dem sog. Multiplen Testen, eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich um ein zufälliges Ergebnis handelt. Für die in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden 431 Subgruppenanalysen durchgeführt. Davon zeigten 49 Subgruppen einen Hinweis und 38 Subgruppen einen Beleg für Interaktionen mit dem Behandlungseffekt.

Ein Interaktionstest zum Niveau $\alpha = 0,2$ bedeutet, dass eine 20 %-ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese (H_0 : Es existiert kein Unterschied zwischen den Subgruppen) fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet bei 431 durchgeführten Interaktionstests, dass ca. 86 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind. Ein Interaktionstest zum Niveau $\alpha = 0,05$ bedeutet, dass eine 5 %-ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet bei 431 durchgeführten Interaktionstests, dass ca. 22 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für verschiedene Definitionen von Hypoglykämien durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Diese Definitionen überlappen sich teilweise oder sogar ganz, wodurch ein zufällig signifikantes Ergebnis mehrfach in Erscheinung treten kann.

3. Die in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden in Bezug auf die Anzahl der Studienteilnehmer darauf ausgelegt, die Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit bezüg-

lich des primären Endpunkts, der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes, 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 die Nutzenbewertung einfließen und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren [7].

Nachfolgend werden zunächst die Interaktionstests pro Endpunkt und Subgruppenmerkmal für die betrachteten Studien dargestellt. Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden nur für Endpunkte anschließend gezeigt, für die sich zumindest ein Hinweis auf Interaktion zeigte ($p < 0,20$). Sämtliche Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Modul 5 [56].

In der Gesamtsicht ergaben sich aus den durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Ergebnisse, die darauf schließen ließen, dass die für die Gesamtpopulation postulierten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären. Damit kann davon ausgegangen werden, dass alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens für alle Patientensubgruppen gleichermaßen gelten.

Tabelle 4-85: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie (NN9068-3697 (DUAL I))

	Änderung des HbA _{1c} - Wertes	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL- Studien-Definition - gesamt	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL- Studien-Definition - nächtlich	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL- Studien-Definition - tagsüber	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber	Schwere Hypoglykämien	Änderung des Körpergewichts	Unerwünschte Ereignisse (gesamt)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)
Geschlecht	0,9206	0,7530	0,6800	0,7850	0,8870	0,5440	0,9010	0,1960	0,0607	0,4170	0,4120
Alter	0,8472	0,4810	1,0000	0,4350	0,8690	0,6900	0,8620	1,0000	0,6675	0,5170	---
Rasse	0,0117	0,0234	0,4470	0,0232	0,1220	---	0,1660	0,8020	0,7246	0,6500	---
Ethnie	< 0,0001	0,0696	0,0546	0,1120	0,3960	---	0,5440	---	0,1069	---	0,0739
Body Mass Index	0,7369	0,7970	0,5740	0,8780	0,5660	0,0266	0,6950	---	0,0169	0,7740	0,0235
Diabetesdauer	0,7469	0,3250	0,9010	0,2830	0,5820	0,4650	0,3920	---	0,7989	0,4890	0,5210
Vorangegangene antidiabetische Medikation	0,5335	0,3210	0,5790	0,1970	0,6250	0,5580	0,7650	0,9950	0,2100	0,0746	0,3670
Insulindosierung zu Studienbeginn	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a: nicht anwendbar; ---: keine Daten, um in die Berechnung zu gehen											
Legende für Färbung der Zellen: Beleg für eine / Hinweis für eine / keine Effektmodifikation											

Tabelle 4-86: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie (NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension))

	Änderung des HbA _{1c} -Wertes	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber	Schwere Hypoglykämien	Änderung des Körpergewichts	Unerwünschte Ereignisse (gesamt)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)
Geschlecht	0,9429	0,4270	0,6380	0,4740	0,8210	0,4340	0,9630	---	0,0288	0,2970	0,5660
Alter	0,4368	0,2790	0,9360	0,2790	0,7540	---	0,7440	---	0,6529	0,3920	0,8480
Rasse	0,0002	0,0037	0,0664	0,0124	0,0191	0,0994	0,0524	---	0,4388	0,5820	0,8710
Ethnie	< 0,0001	0,0276	0,0031	0,0481	0,4120	---	0,6470	---	0,3155	0,6720	---
Body Mass Index	0,1790	0,4450	0,1100	0,6370	0,1520	0,0129	0,2660	---	0,0109	0,4580	0,6990
Diabetesdauer	0,7115	0,7720	0,5160	0,6460	0,9780	0,4900	0,7940	---	0,6194	0,4240	0,3620
Vorangegangene antidiabetische Medikation	0,3398	0,7330	---	0,5060	0,7040	---	0,7040	---	0,1038	0,0698	0,2870
Insulindosierung zu Studienbeginn	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.: nicht anwendbar; ---: keine Daten, um in die Berechnung zu gehen											
Legende für Färbung der Zellen: Beleg für eine / Hinweis für eine / keine Effektmodifikation											

Tabelle 4-87: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie (NN9068-3912 (DUAL II))

	Änderung des HbA _{1c} - Wertes	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber	Schwere Hypoglykämien	Änderung des Körpergewichts	Unerwünschte Ereignisse (gesamt)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)
Geschlecht	0,1061	0,2820	0,5590	0,2290	0,8220	0,2560	0,9560	---	0,6890	0,1120	0,9640
Alter	0,8576	0,4360	0,6200	0,4600	0,8920	0,9930	0,8880	---	0,8229	0,9060	0,5950
Rasse	0,0549	0,5210	---	0,6040	0,3670	---	0,6310	---	0,2061	---	---
Ethnie	0,7014	0,6940	0,8420	0,6640	0,8920	0,8420	0,7830	---	0,7936	0,0154	1,0000
Body Mass Index	0,0024	0,1080	0,9510	0,0473	0,9940	0,3610	0,9120	---	0,8271	0,3330	1,0000
Diabetesdauer	0,2222	0,0263	0,0031	0,0603	---	0,0451	0,3380	---	0,8587	0,2160	0,3100
Vorangegangene antidiabetische Medikation	0,2580	0,9190	0,4280	0,7980	0,7830	0,6660	0,6690	---	0,5129	0,2230	0,6780
Insulindosierung zu Studienbeginn	0,4716	0,2930	0,8010	0,2960	0,6250	0,8660	0,6510	---	0,4432	0,0590	0,1190
n.a: nicht anwendbar; ---: keine Daten, um in die Berechnung zu gehen											
Legende für Färbung der Zellen: Beleg für eine / Hinweis für eine / keine Effektmodifikation											

Tabelle 4-88: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie (NN9068-3952 (DUAL V), Teil I)

	Änderung des HbA _{1c} -Wertes	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich	Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich	Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber	Schwere Hypoglykämien	Änderung des Körpergewichts	Unerwünschte Ereignisse (gesamt)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)
Geschlecht	0,3263	0,7510	0,0753	0,9870	0,6790	0,0821	0,8860	---	0,8613	0,0269	---
Alter	0,9635	0,0552	0,2880	0,1400	0,1140	---	0,3340	---	0,3543	0,2710	---
Rasse	0,7812	0,1640	0,5550	0,1850	0,9120	0,8290	0,9080	---	0,9574	0,3180	---
Ethnie	0,8946	0,2500	0,9510	0,3720	0,3990	0,8090	0,7550	---	0,6946	0,0964	---
Body Mass Index	0,2356	0,6000	0,4980	0,5370	0,5510	0,6320	0,6030	---	0,6274	0,0252	---
Diabetesdauer	0,6709	0,9980	0,7070	0,9710	0,5830	0,3280	0,5900	---	0,4157	0,6070	---
Vorangegangene antidiabetische Medikation	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	---	n.a.	n.a.	n.a.
Insulindosierung zu Studienbeginn	0,8512	0,0303	0,3060	0,0319	0,0135	---	0,0100	---	0,0417	0,6570	---

n.a: nicht anwendbar; ---: keine Daten, um in die Berechnung zu gehen

Legende für Färbung der Zellen: **Beleg** für eine / **Hinweis** für eine / **keine** Effektmodifikation

Tabelle 4-89: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie (NN9068-3952 (DUAL V), Teil 2)

	Lebensqualität mittels SF-36	Summenscore psychisches Wohlbefinden	Subscore Vitalität	Subscore soziale Funktionsfähigkeit	Subscore emotionale Rollenfunktion	Subscore psychische Gesundheit	Summenscore körperliches Wohlbefinden	Subscore körperliche Funktionsfähigkeit	Subscore körperliche Rollenfunktion	Subscore körperliche Schmerzen	Subscore allgemeine Gesundheit
Geschlecht		0,3197	0,1809	0,0515	0,5127	0,4754	0,0889	0,2542	0,1391	0,2646	0,4245
Alter		0,0589	0,0102	0,0084	0,1045	0,0978	0,0093	0,0432	0,0071	0,0289	0,5682
Rasse		0,2587	0,3469	0,2519	0,2328	0,3068	0,5967	0,3893	0,4017	0,7685	0,4063
Ethnie		0,8505	0,7841	0,9090	0,7141	0,8630	0,6442	0,3067	0,4127	0,9657	0,0023
Body Mass Index		0,8740	0,4461	0,7002	0,3555	0,9480	0,5642	0,8149	0,0517	0,6155	0,2877
Diabetesdauer		0,3421	0,2454	0,4740	0,9504	0,3828	0,9382	0,5817	0,7840	0,8189	0,5841
Vorangegangene antidiabetische Medikation		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Insulindosierung zu Studienbeginn		0,7397	0,5774	0,5733	0,8323	0,9251	0,5899	0,5765	0,5163	0,8802	0,3008
n.a.: nicht anwendbar; ---: keine Daten, um in die Berechnung zu gehen											
Legende für Färbung der Zellen: Beleg für eine / Hinweis für eine / keine Effektmodifikation											

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

Tabelle 4-90: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie (NN9068-3952 (DUAL V), Teil 3)

	Lebensqualität mittels TRIM-D	Gesamtscore TRIM-D Total	Belastung durch die Therapie	Tägliches Leben	Diabetes Manage- ment	Compliance	Psychologische Gesundheit
Geschlecht		0,7967	0,2033	0,6759	0,9525	0,3132	0,7345
Alter		0,3022	0,0816	0,5761	0,0635	0,9654	0,2344
Rasse		0,2603	0,3714	0,0743	0,6622	0,0743	0,6489
Ethnie		0,3178	0,4759	0,1771	0,3323	0,5443	0,3191
Body Mass Index		0,4752	0,4359	0,3901	0,8723	0,8523	0,1284
Diabetesdauer		0,6856	0,6753	0,1953	0,7670	0,5744	0,5425
Vorangegangene antidia- betische Medikation		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Insulindosierung zu Studi- enbeginn		0,8182	0,9229	0,3004	0,4922	0,7753	0,8933
n.a.: nicht anwendbar; ---: keine Daten, um in die Berechnung zu gehen							
Legende für Färbung der Zellen: Beleg für eine / Hinweis für eine / keine Effektmodifikation							

4.3.1.3.2.1 Detaillierte Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die Studie NN9068-3697 (DUAL I)Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	513	8,23 (0,87)	6,32 (0,94)	-1,90 (0,04)	---	---	---
IDeg	257	8,20 (0,90)	6,68 (0,93)	-1,53 (0,05)	-0,37 (---)	[-0,50; -0,24]	< 0,0001
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	72	8,42 (1,02)	6,65 (1,00)	-1,73 (0,16)	---	---	---
IDeg	23	8,31 (1,15)	7,44 (1,44)	-0,93 (0,29)	-0,79 (---)	[-1,45; -0,14]	0,0177
Asiatisch Indisch							
IDegLira	176	8,40 (0,92)	6,48 (1,03)	-1,97 (0,08)	---	---	---
IDeg	97	8,72 (1,06)	7,37 (1,20)	-1,22 (0,11)	-0,75 (---)	[-1,01; -0,49]	< 0,0001
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	52	8,28 (0,87)	6,09 (0,76)	-2,08 (0,09)	---	---	---
IDeg	23	8,00 (0,85)	6,54 (0,92)	-1,62 (0,14)	-0,45 (---)	[-0,79; -0,11]	0,0094
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	2	8,35 (0,071)	5,55 (0,21)	-1,61 (0,66)	---	---	---
IDeg	2	7,00 (0,283)	5,80 (0,28)	-2,39 (0,66)	0,78 (---)	[-15,73; 17,30]	0,6551

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

NN9068-3697 (DUAL I)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	---	---	---	---
IDeg	0	---	---	---	---	---	---
Andere							
IDegLira	18	7,97 (0,82)	6,48 (1,17)	-1,62 (0,23)	---	---	---
IDeg	11	8,06 (0,82)	6,32 (0,79)	-1,89 (0,29)	0,27 (---)	[-0,49; 1,03]	0,4755
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0117
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	507	142 (28,0)	513	Rate Ratio	0,50 (---)	[0,36; 0,68]	< 0,0001
IDeg	256	104 (40,6)	257	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,55 (---)	[0,40; 0,76]	---
				RR	0,69 (---)	[0,56; 0,84]	---
				ARR	-0,13	[-0,20; -0,06]	---
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	70	28 (40,0)	72	Rate Ratio	1,03 (---)	[0,35; 3,01]	0,9600
IDeg	23	9 (39,1)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,11 (---)	[0,41; 3,04]	---
				RR	1,02 (---)	[0,56; 1,84]	---
				ARR	0,03 (---)	[-0,20; 0,26]	---
Asiatisch Indisch							
IDegLira	176	63 (35,8)	176	Rate Ratio	1,24 (---)	[0,74; 2,07]	0,4209
IDeg	97	31 (32,0)	97	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,15 (---)	[0,67; 1,96]	---
				RR	1,10 (---)	[0,77; 1,57]	---
				ARR	0,04	[-0,08; 0,16]	---
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	52	25 (48,1)	52	Rate Ratio	1,00 (---)	[0,44; 2,26]	0,9969

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

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
IDeg	23	8 (34,8)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,58 (---)	[0,53; 4,71]	---
				RR	1,38 (---)	[0,74; 2,59]	---
				ARR	0,13 (---)	[-0,10; 0,37]	---
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	2	0 (0,0)	2	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	2	2 (100,0)	2	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	1,00 (---)	[1,00; 1,00]	---
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	0	---	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
Andere							
IDegLira	18	5 (27,8)	18	Rate Ratio	0,48 (---)	[0,11; 2,13]	0,3358
IDeg	11	5 (45,5)	11	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,46 (---)	[0,10; 2,22]	---
				RR	0,61 (---)	[0,23; 1,64]	---
				ARR	-0,18 (---)	[-0,54; 0,18]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0234

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	507	134 (26,4)	513	Rate Ratio	0,49 (---)	[0,36; 0,68]	< 0,0001
IDeg	256	99 (38,7)	257	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,55 (---)	[0,40; 0,76]	---
				RR	0,68 (---)	[0,55; 0,84]	---
				ARR	-0,12 (---)	[-0,19; -0,05]	---
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	70	26 (37,1)	72	Rate Ratio	0,89 (---)	[0,30; 2,60]	0,8291
IDeg	23	9 (39,1)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,04 (---)	[0,38; 2,88]	---
				RR	1,00 (---)	[0,55; 1,81]	---
				ARR	0,02 (---)	[-0,21; 0,25]	---
Asiatisch Indisch							
IDegLira	176	57 (32,4)	176	Rate Ratio	1,22 (---)	[0,70; 2,11]	0,4817
IDeg	97	29 (29,9)	97	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,06 (---)	[0,61; 1,85]	---
				RR	1,06 (---)	[0,73; 1,54]	---
				ARR	0,02(---)	[-0,09; 0,14]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	52	23 (44,2)	52	Rate Ratio	0,88 (---)	[0,47; 1,64]	0,6838
IDeg	23	7 (30,4)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,57 (---)	[0,50; 4,88]	---
				RR	1,45 (---)	[0,73; 2,89]	---
				ARR	0,14 (---)	[-0,09; 0,37]	---
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	2	0 (0,0)	2	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	2	1 (50,0)	2	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	2,00 (---)	[0,50; 8,00]	---
				ARR	0,50 (---)	[-0,19; 1,00]	---
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	0	---	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
Andere							
IDegLira	18	4 (22,2)	18	Rate Ratio	0,43 (---)	[0,11; 1,66]	0,2220
IDeg	11	5 (45,5)	11	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,34 (---)	[0,07; 1,74]	---
				RR	0,49 (---)	[0,17; 1,44]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
				ARR	-0,23 (---)	[-0,58; 0,12]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0232
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	127	8,36 (0,87)	6,74 (1,25)	-1,64 (0,09)	---	---	---
IDeg	67	8,50 (0,87)	6,76 (1,07)	-1,70 (0,13)	0,06 (---)	[-0,25; 0,37]	0,6891
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	706	8,26 (0,90)	6,31 (0,89)	-1,95 (0,03)	---	---	---
IDeg	345	8,27 (0,99)	6,88 (1,09)	-1,40 (0,05)	-0,56 (---)	[-0,68; -0,44]	< 0,0001
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							< 0,0001
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für “Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
0 - < 25 kg/m²							
IDegLira	99	62,42 (9,10)	63,05 (9,21)	0,63 (0,27)	---	---	---
IDeg	55	62,61 (9,19)	64,43 (9,42)	1,80 (0,35)	-1,17 (---)	[-2,05; -0,30]	0,0087
≥ 25 - < 30 kg/m²							
IDegLira	257	77,09 (11,03)	76,95 (11,08)	-0,12 (0,18)	---	---	---
IDeg	119	76,65 (10,91)	78,02 (11,15)	1,38 (0,27)	-1,50 (---)	[-2,15; -0,86]	< 0,0001
≥ 30 - < 35 kg/m²							
IDegLira	258	89,15 (11,48)	88,21 (12,18)	-0,94 (0,22)	---	---	---
IDeg	123	91,39 (12,03)	93,08 (12,51)	1,70 (0,31)	-2,64 (---)	[-3,38; -1,89]	< 0,0001
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	219	108,14 (13,94)	107,11 (14,79)	-1,05 (0,31)	---	---	---
IDeg	116	105,86 (15,37)	107,65 (16,48)	1,83 (0,42)	-2,88 (---)	[-3,91; -1,86]	< 0,0001
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0169
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF							
Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
0 - < 25 kg/m²							
IDegLira	98	7 (7,1)	99	Rate Ratio	7,88 (---)	[0,88; 70,48]	0,0650
IDeg	54	1 (1,9)	55	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	5,92 (---)	[0,64; 54,45]	---
				RR	3,89 (---)	[0,49; 30,79]	---
				ARR	0,05 (---)	[-0,01; 0,11]	---
≥ 25 - < 30 kg/m²							
IDegLira	253	9 (3,6)	257	Rate Ratio	0,65 (---)	[0,19; 2,19]	0,4836
IDeg	119	8 (6,7)	119	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,53 (---)	[0,19; 1,43]	---
				RR	0,55 (---)	[0,22; 1,39]	---
				ARR	-0,03 (---)	[-0,08; 0,02]	---
≥ 30 - < 35 kg/m²							
IDegLira	255	10 (3,9)	258	Rate Ratio	1,35 (---)	[0,36; 5,09]	0,6576
IDeg	123	5 (4,1)	123	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,95 (---)	[0,31; 2,86]	---
				RR	0,95 (---)	[0,33; 2,69]	---
				ARR	-0,00 (---)	[-0,04; 0,04]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	219	1 (0,5)	219	Rate Ratio	0,05 (---)	[0,00; 0,59]	0,0176
IDeg	116	4 (3,4)	116	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,13 (---)	[0,01; 1,16]	---
				RR	0,13 (---)	[0,01; 1,17]	---
				ARR	-0,03 (---)	[-0,06; 0,00]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0266
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
0 - < 25 kg/m²							
IDegLira	98	1 (1,0)	99	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	54	2 (3,7)	55	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,28 (---)	[0,02; 3,36]	---
				RR	0,28 (---)	[0,03; 2,99]	---
				ARR	-0,03 (---)	[-0,08; 0,03]	---
≥ 25 - < 30 kg/m²							
IDegLira	253	8 (3,2)	257	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	119	0 (0,0)	119	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				ARR	0,03(---)	[0,01; 0,05]	---
≥ 30 - < 35 kg/m²							
IDegLira	255	4 (1,6)	258	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	123	3 (2,4)	123	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,57 (---)	[0,12; 2,67]	---
				RR	0,64 (---)	[0,14; 2,80]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,04; 0,02]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	219	6 (2,7)	219	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	116	3 (2,6)	116	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,01 (---)	[0,24; 4,16]	---
				RR	1,01 (---)	[0,26; 3,98]	---
				ARR	0,00 (---)	[-0,02; 0,01]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0235
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für „Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Geschlecht							
Weiblich							
IDegLira	398	82,42 (16,90)	81,55 (16,54)	-0,84 (0,17)	---	---	---
IDeg	213	82,67 (15,83)	84,45 (16,46)	1,79 (0,24)	-2,63 (---)	[-3,20; -2,05]	< 0,0001
Männlich							
IDegLira	435	91,65 (19,70)	91,44 (19,69)	-0,26 (0,18)	---	---	---
IDeg	200	92,39 (21,22)	93,88 (21,63)	1,52 (0,26)	-1,78 (---)	[-2,39; -1,16]	< 0,0001
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0607
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für „Schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Geschlecht							
Weiblich							
IDegLira	396	2 (0,5)	398	Rate Ratio	1,10 (---)	[0,10, 12,16]	0,9372
IDeg	213	1 (0,5)	213	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,13 (---)	[0,10, 12,79]	---
				RR	<i>1,07</i> (---)	<i>[0,10; 11,74]</i>	---
				ARR	<i>0,00</i> (---)	<i>[-0,01; 0,01]</i>	---
Männlich							
IDegLira	429	0 (0,0)	435	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	199	1 (0,5)	200	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	<i>1,01</i> (---)	<i>[1,00; 1,01]</i>	---
				ARR	<i>0,01</i> (---)	<i>[-0,00; 0,01]</i>	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1960
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	507	77 (15,2)	513	Rate Ratio	0,47 (---)	[0,31; 0,71]	0,0004
IDeg	256	69 (27,0)	257	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,47 (---)	[0,33; 0,69]	---
				RR	0,55 (---)	[0,42; 0,74]	---
				ARR	-0,12 (---)	[-0,18; -0,06]	---
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	70	16 (22,9)	72	Rate Ratio	0,93 (---)	[0,30; 2,90]	0,8954
IDeg	23	6 (26,1)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,80 (---)	[0,25; 2,55]	---
				RR	0,85 (---)	[0,38; 1,92]	---
				ARR	-0,04 (---)	[-0,24; 0,16]	---
Asiatisch Indisch							
IDegLira	176	28 (15,9)	176	Rate Ratio	1,23 (---)	[0,57; 2,67]	0,5951
IDeg	97	15 (15,5)	97	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,03 (---)	[0,52; 2,05]	---
				RR	1,03 (---)	[0,58; 1,83]	---
				ARR	0,00 (---)	[-0,09; 0,09]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	52	19 (36,5)	52	Rate Ratio	1,08 (---)	[0,38; 3,03]	0,8885
IDeg	23	7 (30,4)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,05 (---)	[0,34; 3,22]	---
				RR	1,20 (---)	[0,59; 2,45]	---
				ARR	0,06 (---)	[-0,17; 0,29]	---
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	2	0 (0,0)	2	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	2	2 (100,0)	2	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				ARR	1,00 (---)	[1,00; 1,00]	---
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	0	---	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---

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

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Andere							
IDegLira	18	3 (16,7)	18	Rate Ratio	0,17 (---)	[0,02; 1,63]	0,1250
IDeg	11	3 (27,3)	11	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,53 (---)	[0,09; 3,28]	---
				RR	0,61 (---)	[0,15; 2,51]	---
				ARR	-0,11 (---)	[-0,42; 0,21]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1220
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	507	74 (14,6)	513	Rate Ratio	0,47 (---)	[0,31; 0,71]	0,0004
IDeg	256	66 (25,8)	257	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,48 (---)	[0,33; 0,70]	---
				RR	0,56 (---)	[0,41; 0,75]	---
				ARR	-0,11 (---)	[-0,17; -0,05]	---
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	70	15 (21,4)	72	Rate Ratio	0,87 (---)	[0,27; 2,79]	0,8121
IDeg	23	6 (26,1)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,72 (---)	[0,23; 2,31]	---
				RR	0,80 (---)	[0,35; 1,82]	---
				ARR	-0,05 (---)	[-0,26; 0,15]	---
Asiatisch Indisch							
IDegLira	176	26 (14,8)	176	Rate Ratio	1,13 (---)	[0,50; 2,51]	0,7731
IDeg	97	14 (14,4)	97	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,03 (---)	[0,51; 2,08]	---
				RR	1,02 (---)	[0,56; 1,87]	---
				ARR	0,00 (---)	[-0,08; 0,09]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	52	15 (28,8)	52	Rate Ratio	1,10 (---)	[0,39; 3,11]	0,8548
IDeg	23	5 (21,7)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,25 (---)	[0,36; 4,39]	---
				RR	1,33 (---)	[0,55; 3,22]	---
				ARR	0,07 (---)	[-0,14; 0,28]	---
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	2	0 (0,0)	2	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	2	1 (50,0)	2	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	2,00 (---)	[0,50; 8,00]	---
				ARR	0,50 (---)	[-0,19; 1,00]	---
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	0	---	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---

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

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Andere							
IDegLira	18	2 (11,1)	18	Rate Ratio	0,15 (---)	[0,02; 1,26]	0,0809
IDeg	11	3 (27,3)	11	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,33 (---)	[0,05; 2,41]	---
				RR	0,41 (---)	[0,08; 2,07]	---
				ARR	-0,16 (---)	[-0,46; 0,14]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1660
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für „Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	127	84,89 (15,80)	84,59 (15,23)	-0,27 (0,31)	---	---	---
IDeg	67	85,19 (18,76)	86,33 (18,45)	1,17 (0,43)	-1,45 (---)	[-2,49; -0,40]	0,0069
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	706	87,67 (19,47)	87,10 (19,47)	-0,58 (0,13)	---	---	---
IDeg	345	87,74 (19,32)	89,48 (19,90)	1,76 (0,19)	-2,35 (---)	[-2,81; -1,89]	< 0,0001
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1069
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	126	32 (25,4)	127	Rate Ratio	0,42 (---)	[0,24; 0,72]	0,0018
IDeg	67	33 (49,3)	67	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,32 (---)	[0,17; 0,61]	---
				RR	0,50 (---)	[0,34; 0,73]	---
				ARR	-0,24 (---)	[-0,38; -0,10]	---
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	699	212 (30,3)	706	Rate Ratio	0,75 (---)	[0,57; 1,00]	0,0502
IDeg	344	117 (34,0)	345	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,84 (---)	[0,64; 1,11]	---
				RR	0,89 (---)	[0,74; 1,07]	---
				ARR	-0,04 (---)	[-0,10; 0,02]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1120
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	126	33 (26,2)	127	Rate Ratio	0,40 (---)	[0,23; 0,69]	0,0009
IDeg	67	34 (50,7)	67	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,32 (---)	[0,17; 0,60]	---
				RR	0,51 (---)	[0,35; 0,75]	---
				ARR	-0,25 (---)	[-0,39; -0,11]	---
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	699	230 (32,9)	706	Rate Ratio	0,78 (---)	[0,59; 1,02]	0,0728
IDeg	344	125 (36,3)	345	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,85 (---)	[0,65; 1,12]	---
				RR	0,90 (---)	[0,76; 1,07]	---
				ARR	-0,03 (---)	[-0,10; 0,03]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0696
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	126	2 (1,6)	127	Rate Ratio	0,14 (---)	[0,02; 0,81]	0,0282
IDeg	67	5 (7,5)	67	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,17 (---)	[0,03; 0,95]	---
				RR	<i>0,21 (---)</i>	<i>[0,04; 1,06]</i>	---
				ARR	<i>-0,06 (---)</i>	<i>[-0,13; 0,01]</i>	---
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	699	51 (7,3)	706	Rate Ratio	0,97 (---)	[0,56; 1,68]	0,9186
IDeg	344	29 (8,4)	345	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,83 (---)	[0,52; 1,34]	---
				RR	0,83 (---)	[0,54; 1,29]	---
				ARR	<i>-0,01 (---)</i>	<i>[-0,05; 0,02]</i>	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0546
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	126	4 (3,2)	127	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	67	3 (4,5)	67	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,69 (---)	[0,15; 3,19]	---
				RR	0,70 (---)	[0,16; 3,05]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,07; 0,04]	---
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	699	15 (2,1)	706	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	344	5 (1,5)	345	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,51 (---)	[0,54; 4,20]	---
				RR	1,47 (---)	[0,54; 4,00]	---
				ARR	0,01 (---)	[-0,01; 0,02]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0739
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Vorangegangene antidiabetische Medikation							
Metformin							
IDegLira	685	191 (27,9)	693	Rate Ratio	0,63 (---)	[0,47; 0,85]	0,0021
IDeg	344	123 (35,8)	344	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,68 (---)	[0,51; 0,90]	---
				RR	0,76 (---)	[0,64; 0,92]	---
				ARR	<i>-0,08 (---)</i>	<i>[-0,14; -0,02]</i>	---
Metformin + Pioglitazon							
IDegLira	140	53 (37,9)	140	Rate Ratio	1,05 (---)	[0,61; 1,80]	0,8511
IDeg	68	27 (39,7)	69	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,03 (---)	[0,56; 1,89]	---
				RR	1,02 (---)	[0,71; 1,45]	---
				ARR	<i>-0,01 (---)</i>	<i>[-0,15; 0,13]</i>	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1970
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I)

NN9068-3697 (DUAL I)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Vorangegangene antidiabetische Medikation							
Metformin							
IDegLira	685	429 (62,6)	693	Rate Ratio	1,18 (---)	[0,98; 1,41]	0,0757
IDeg	344	203 (59,0)	344	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,11 (---)	[0,85; 1,45]	---
				RR	1,04 (---)	[0,94; 1,16]	---
				ARR	0,03 (---)	[-0,03; 0,09]	---
Metformin + Pioglitazon							
IDegLira	140	92 (65,7)	140	Rate Ratio	0,78 (---)	[0,53; 1,14]	0,2064
IDeg	68	45 (66,2)	69	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,08 (---)	[0,58; 2,01]	---
				RR	1,01 (---)	[0,82; 1,24]	---
				ARR	0,00 (---)	[-0,13; 0,14]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0746
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

4.3.1.3.2.2 Detaillierte Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen für „Änderungen des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Geschlecht							
Weiblich							
IDegLira	398	82,42 (16,90)	81,69 (16,72)	-0,70 (0,22)	---	---	---
IDeg	213	82,67 (15,83)	85,32 (17,05)	2,67 (0,30)	-3,37 (---)	[-4,09; -2,64]	< 0,0001
Männlich							
IDegLira	435	91,65 (19,70)	91,61 (19,68)	-0,08 (0,23)	---	---	---
IDeg	200	92,39 (21,22)	94,39 (22,21)	2,01 (0,34)	-2,09 (---)	[-2,89; -1,30]	< 0,0001
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0288
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für „Änderungen des HbA_{1c}-Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	513	8,23 (0,87)	6,39 (1,01)	-1,83 (0,04)	---	---	---
IDeg	257	8,20 (0,90)	6,67 (0,97)	-1,54 (0,06)	-0,29 (---)	[-0,43; -0,15]	< 0,0001
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	72	8,42 (1,02)	6,74 (1,09)	-1,64 (0,17)	---	---	---
IDeg	23	8,31 (1,15)	7,67 (1,36)	-0,71 (0,30)	-0,93 (---)	[-1,62; -0,24]	0,0085
Asiatisch Indisch							
IDegLira	176	8,40 (0,92)	6,51 (1,03)	-1,94 (0,08)	---	---	---
IDeg	97	8,72 (1,06)	7,51 (1,17)	-1,08 (0,10)	-0,85 (---)	[-1,11; -0,60]	< 0,0001
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	52	8,28 (0,87)	6,16 (0,83)	-2,03 (0,11)	---	---	---
IDeg	23	8,00 (0,85)	6,64 (0,93)	-1,48 (0,16)	-0,55 (---)	[-0,93; -0,16]	0,0061
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	2	8,35 (0,07)	5,50 (0,14)	-0,51 (0,08)	---	---	---
IDeg	2	7,00 (0,28)	5,90 (0,71)	-3,44 (0,08)	2,94 (---)	[0,87; 5,00]	0,0352
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	---	---	---	---
IDeg	0	---	---	---	---	---	---

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

NN9068-3697 (DU-AL I, inkl. Ext.)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Andere							
IDegLira	18	7,97 (0,82)	6,54 (1,33)	-1,56 (0,24)	---	---	---
IDeg	11	8,06 /0,82)	6,39 (0,75)	-1,77 (0,31)	0,21 (---)	[-0,61; 1,04]	0,5987
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0002
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	507	189 (37,3)	513	Rate Ratio	0,45 (---)	[0,34; 0,60]	< 0,0001
IDeg	256	139 (54,3)	257	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,48 (---)	[0,35; 0,66]	---
				RR	0,68 (---)	[0,58; 0,79]	---
				ARR	-0,17 (---)	[-0,25; -0,10]	---
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	70	29 (41,4)	72	Rate Ratio	1,10 (---)	[0,36; 3,37]	0,8646
IDeg	23	10 (43,5)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,05 (---)	[0,38; 2,88]	---
				RR	0,94 (---)	[0,55; 1,60]	---
				ARR	0,02 (---)	[-0,21; 0,25]	---
Asiatisch Indisch							
IDegLira	176	76 (43,2)	176	Rate Ratio	1,31 (---)	[0,80; 2,14]	0,2789
IDeg	97	35 (36,1)	97	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,32 (---)	[0,78; 2,22]	---
				RR	1,20 (---)	[0,88; 1,64]	---
				ARR	0,07 (---)	[-0,05; 0,19]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	52	27 (51,9)	52	Rate Ratio	0,94 (---)	[0,41; 2,14]	0,8829
IDeg	23	11 (47,8)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,05 (---)	[0,36; 3,05]	---
				RR	1,09 (---)	[0,66 ; 1,79]	---
				ARR	0,04 (---)	[-0,20 ; 0,29]	---
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	2	0 (0,0)	2	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	2	2 (100,0)	2	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				ARR	1,00 (---)	[1,00; 1,00]	---
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	0	---	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Andere							
IDegLira	18	6 (33,3)	18	Rate Ratio	0,44 (---)	[0,11; 1,79]	0,2490
IDeg	11	6 (54,5)	11	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,42 (---)	[0,09; 1,94]	---
				RR	0,61 (---)	[0,26; 1,43]	---
				ARR	-0,21 (---)	[-0,58; 0,15]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0037
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	507	180 (35,5)	513	Rate Ratio	0,47 (---)	[0,35; 0,62]	< 0,0001
IDeg	256	132 (51,6)	257	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,50 (---)	[0,36; 0,68]	---
				RR	0,69 (---)	[0,58; 0,81]	---
				ARR	-0,16 (---)	[-0,24; -0,09]	---
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	70	28 (40,0)	72	Rate Ratio	0,95 (---)	[0,31; 2,89]	0,9333
IDeg	23	10 (43,5)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,06 (---)	[0,38; 2,94]	---
				RR	0,94 (---)	[0,55; 1,58]	---
				ARR	0,02 (---)	[-0,21; 0,25]	---
Asiatisch Indisch							
IDegLira	176	68 (38,6)	176	Rate Ratio	1,21 (---)	[0,72; 2,04]	0,4640
IDeg	97	34 (35,1)	97	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,13 (---)	[0,66; 1,92]	---
				RR	1,12 (---)	[0,81; 1,55]	---
				ARR	0,04 (---)	[-0,08; 0,15]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	52	25 (48,1)	52	Rate Ratio	0,81 (---)	[0,41; 1,61]	0,5550
IDeg	23	10 (43,5)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,03 (---)	[0,35; 3,01]	---
				RR	1,11 (---)	[0,64; 1,91]	---
				ARR	0,05 (---)	[-0,20; 0,29]	---
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	2	0 (0,0)	2	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	2	1 (50,0)	2	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	2,00 (---)	[0,50; 8,00]	---
				ARR	0,50 (---)	[-0,19; 1,00]	---
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	0	---	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Andere							
IDegLira	18	6 (33,3)	18	Rate Ratio	0,43 (---)	[0,12; 1,57]	0,2008
IDeg	11	6 (54,5)	11	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,42 (---)	[0,09; 1,94]	---
				RR	0,61 (---)	[0,26; 1,43]	---
				ARR	-0,21 (---)	[-0,58; 0,15]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0124
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	507	106 (20,9)	513	Rate Ratio	0,43 (---)	[0,30; 0,62]	< 0,0001
IDeg	256	100 (39,1)	257	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,40 (---)	[0,29; 0,56]	---
				RR	0,52 (---)	[0,42; 0,66]	---
				ARR	-0,18 (---)	[-0,25; -0,11]	---
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	70	18 (25,7)	72	Rate Ratio	0,96 (---)	[0,29; 3,16]	0,9412
IDeg	23	7 (30,4)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,80 (---)	[0,27; 2,37]	---
				RR	0,82 (---)	[0,39; 1,74]	---
				ARR	-0,05 (---)	[-0,27; 0,16]	---
Asiatisch Indisch							
IDegLira	176	37 (21,0)	176	Rate Ratio	1,45 (---)	[0,70; 3,01]	0,3174
IDeg	97	18 (18,6)	97	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,17 (---)	[0,62; 2,19]	---
				RR	1,13 (---)	[0,68; 1,88]	---
				ARR	0,02 (---)	[-0,07; 0,12]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	52	21 (40,4)	52	Rate Ratio	1,15 (---)	[0,40; 3,35]	0,7957
IDeg	23	9 (39,1)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,89 (---)	[0,31; 2,56]	---
				RR	1,03 (---)	[0,56; 1,89]	---
				ARR	0,01 (---)	[-0,23; 0,25]	---
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	2	0 (0,0)	2	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	2	2 (100,0)	2	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				ARR	1,00 (---)	[1,00; 1,00]	---
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	0	---	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Andere							
IDegLira	18	4 (22,2)	18	Rate Ratio	0,31 (---)	[0,04; 2,49]	0,2698
IDeg	11	3 (27,3)	11	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,76 (---)	[0,13; 4,30]	---
				RR	0,81 (---)	[0,22; 2,98]	---
				ARR	-0,05 (---)	[-0,38; 0,28]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0191
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen für „Änderungen des HbA_{1c}-Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	127	8,36 (0,87)	6,84 (1,22)	-1,53 (0,09)	---	---	---
IDeg	67	8,50 (0,87)	6,84 (1,10)	-1,62 (0,12)	0,09 (---)	[-0,21; 0,40]	0,5500
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	706	8,26 (0,90)	6,36 (0,97)	-1,90 (0,04)	---	---	---
IDeg	345	8,27 (0,99)	6,93 (1,12)	-1,35 (0,05)	-0,55 (---)	[-0,67; -0,42]	< 0,0001
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							< 0,0001
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	126	41 (32,5)	127	Rate Ratio	0,32 (---)	[0,20; 0,51]	< 0,0001
IDeg	67	42 (62,7)	67	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,24 (---)	[0,12; 0,47]	---
				RR	0,51 (---)	[0,38; 0,70]	---
				ARR	-0,30 (---)	[-0,45; -0,16]	---
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	699	286 (40,9)	706	Rate Ratio	0,71 (---)	[0,55; 0,92]	0,0088
IDeg	344	161 (46,8)	345	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,78 (---)	[0,60; 1,01]	---
				RR	0,86 (---)	[0,75; 0,99]	---
				ARR	-0,06 (---)	[-0,12; 0,00]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0276
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	126	2 (1,6)	127	Rate Ratio	0,06 (---)	[0,01; 0,26]	0,0002
IDeg	67	9 (13,4)	67	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,09 (---)	[0,02; 0,44]	---
				RR	<i>0,12 (---)</i>	<i>[0,03; 0,53]</i>	---
				ARR	<i>-0,12 (---)</i>	<i>[-0,20; -0,03]</i>	---
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	699	74 (10,6)	706	Rate Ratio	0,78 (---)	[0,49; 1,24]	0,2970
IDeg	344	48 (14,0)	345	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,72 (---)	[0,49; 1,06]	---
				RR	0,74 (---)	[0,53; 1,03]	---
				ARR	<i>-0,03 (---)</i>	<i>[-0,08; 0,01]</i>	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0031
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	126	40 (31,7)	127	Rate Ratio	0,34 (---)	[0,21; 0,55]	< 0,0001
IDeg	67	41 (61,2)	67	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,25(---)	[0,13; 0,48]	---
				RR	0,51 (---)	[0,37; 0,71]	---
				ARR	-0,30 (---)	[-0,44; -0,16]	---
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	699	267 (38,2)	706	Rate Ratio	0,71 (---)	[0,54; 0,92]	0,0096
IDeg	344	152 (44,2)	345	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,77 (---)	[0,59; 1,00]	---
				RR	0,86 (---)	[0,74; 1,00]	---
				ARR	-0,06 (---)	[-0,12; 0,00]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0481
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen für „Änderungen des Körpergewichtes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Stu- dienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
0 - < 25 kg/m²							
IDegLira	99	62,42 (9,10)	63,42 (9,39)	0,98 (0,37)	---	---	---
IDeg	55	62,61 (9,19)	64,97 (9,81)	2,37 (0,49)	-1,39 (---)	[-2,60; -0,18]	0,0248
≥ 25 - <30 kg/m²							
IDegLira	257	77,09 (11,03)	77,08 (11,36)	-0,01 (0,22)	---	---	---
IDeg	119	76,65 (10,91)	78,71 (11,55)	2,09 (0,32)	-2,09 (---)	[-2,85; -1,33]	< 0,0001
≥ 30 - <35 kg/m²							
IDegLira	258	89,15 (11,48)	88,51 (12,35)	-0,63 (0,30)	---	---	---
IDeg	123	91,39 (12,03)	93,39 (13,43)	2,00 (0,44)	-2,64 (---)	[-3,69; -1,59]	< 0,0001
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	219	108,14 (13,94)	107,01 (15,14)	-1,16 (0,37)	---	---	---
IDeg	116	105,86 (15,37)	108,82 (16,99)	3,05 (0,51)	-4,21 (---)	[-5,45; -2,96]	< 0,0001
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0109
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF							
Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
0 - < 25 kg/m²							
IDegLira	98	10 (10,2)	99	Rate Ratio	10,14 (---)	[1,19; 86,63]	0,0343
IDeg	54	1 (1,9)	55	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	8,08 (---)	[0,94; 69,72]	---
				RR	5,56 (---)	[0,73; 42,26]	---
				ARR	0,08 (---)	[0,01; 0,15]	---
≥ 25 - < 30 kg/m²							
IDegLira	253	13 (5,1)	257	Rate Ratio	0,51 (---)	[0,17; 1,51]	0,2227
IDeg	119	12 (10,1)	119	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,50 (---)	[0,22; 1,14]	---
				RR	0,50 (---)	[0,24; 1,07]	---
				ARR	-0,05 (---)	[-0,11; 0,01]	---
≥ 30 - < 35 kg/m²							
IDegLira	255	13 (5,1)	258	Rate Ratio	0,65 (---)	[0,23; 1,88]	0,4306
IDeg	123	10 (8,1)	123	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,58 (---)	[0,25; 1,38]	---
				RR	0,62 (---)	[0,28; 1,36]	---
				ARR	-0,03 (---)	[-0,09; 0,02]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	219	4 (1,8)	219	Rate Ratio	0,11 (---)	[0,03; 0,44]	0,0020
IDeg	116	10 (8,6)	116	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,20 (---)	[0,06; 0,68]	---
				RR	<i>0,21 (---)</i>	<i>[0,07; 0,66]</i>	---
				ARR	<i>-0,07 (---)</i>	<i>[-0,12; -0,01]</i>	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0129
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studiendefinition – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	507	38 (7,5)	513	Rate Ratio	0,43 (---)	[0,25; 0,75]	0,0027
IDeg	256	42 (16,4)	257	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,40 (---)	[0,25; 0,65]	---
				RR	0,45 (---)	[0,30; 0,67]	---
				ARR	-0,09 (---)	[-0,14; -0,04]	---
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	70	8 (11,4)	72	Rate Ratio	5,06 (---)	[0,41; 62,06]	0,2051
IDeg	23	2 (8,7)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,31 (---)	[0,26; 6,67]	---
				RR	1,28 (---)	[0,29; 5,59]	---
				ARR	0,02 (---)	[-0,11; 0,16]	---
Asiatisch Indisch							
IDegLira	176	18 (10,2)	176	Rate Ratio	1,62 (---)	[0,65; 4,01]	0,3012
IDeg	97	6 (6,2)	97	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,83 (---)	[0,69; 4,85]	---
				RR	1,65 (---)	[0,68; 4,03]	---
				ARR	0,04 (---)	[-0,03; 0,11]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	52	10 (19,2)	52	Rate Ratio	0,61 (---)	[0,10; 3,57]	0,5814
IDeg	23	5 (21,7)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,55 (---)	[0,15; 2,04]	---
				RR	0,88 (---)	[0,34; 2,30]	---
				ARR	-0,03 (---)	[-0,22; 0,17]	---
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	2	0 (0,0)	2	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	2	1 (50,0)	2	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	2,00 (---)	[0,50; 8,00]	---
				ARR	0,50 (---)	[-0,19; 1,00]	---
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	0	---	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Andere							
IDegLira	18	2 (11,1)	18	Rate Ratio	0,63	[0,01; 35,18]	0,8215
IDeg	11	1 (9,1)	11	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>1,25 (---)</i>	<i>[0,10; 15,65]</i>	---
				RR	<i>1,22 (---)</i>	<i>[0,12; 11,95]</i>	---
				ARR	<i>0,02 (---)</i>	<i>[-0,20; 0,24]</i>	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0664
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	507	19 (3,7)	513	Rate Ratio	0,37 (---)	[0,18; 0,77]	0,0076
IDeg	256	24 (9,4)	257	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,36 (---)	[0,19; 0,68]	---
				RR	0,40 (---)	[0,22; 0,70]	---
				ARR	-0,06 (---)	[-0,10; -0,02]	---
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	70	2 (2,9)	72	Rate Ratio	0,87 (---)	[0,08; 9,95]	0,9093
IDeg	23	1 (4,3)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,63 (---)	[0,05; 7,27]	---
				RR	0,64 (---)	[0,06; 6,73]	---
				ARR	-0,02 (---)	[-0,11; 0,08]	---
Asiatisch Indisch							
IDegLira	176	8 (4,5)	176	Rate Ratio	5,49 (---)	[0,69; 43,51]	0,1071
IDeg	97	1 (1,0)	97	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	5,21 (---)	[0,63; 42,86]	---
				RR	4,87 (---)	[0,62; 38,28]	---
				ARR	0,04 (---)	[-0,00; 0,07]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	52	9 (17,3)	52	Rate Ratio	0,69 (---)	[0,11; 4,55]	0,7022
IDeg	23	5 (21,7)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,75 (---)	[0,22; 2,56]	---
				RR	0,80 (---)	[0,30; 2,11]	---
				ARR	-0,04 (---)	[-0,24; 0,15]	---
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	2	0 (0,0)	2	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	2	1 (50,0)	2	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	2,00 (---)	[0,50; 8,00]	---
				ARR	0,50 (---)	[-0,19; 1,00]	---
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	0	---	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Andere							
IDegLira	18	2 (11,1)	18	Rate Ratio	1,03 (---)	[0,03; 38,33]	0,9887
IDeg	11	1 (9,1)	11	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>1,25 (---)</i>	<i>[0,10; 15,65]</i>	---
				RR	<i>1,22 (---)</i>	<i>[0,12; 11,95]</i>	---
				ARR	<i>0,02 (---)</i>	<i>[-0,20; 0,24]</i>	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0994
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	507	104 (20,5)	513	Rate Ratio	0,44 (---)	[0,31; 0,64]	< 0,0001
IDeg	256	96 (37,5)	257	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,42 (---)	[0,30; 0,58]	---
				RR	0,54 (---)	[0,43; 0,68]	---
				ARR	-0,17 (---)	[-0,24; -0,10]	---
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	70	17 (24,3)	72	Rate Ratio	0,92 (---)	[0,27; 3,15]	0,9005
IDeg	23	7 (30,4)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,72 (---)	[0,24; 2,17]	---
				RR	0,77 (---)	[0,36; 1,65]	---
				ARR	-0,07 (---)	[-0,28; 0,14]	---
Asiatisch Indisch							
IDegLira	176	34 (19,3)	176	Rate Ratio	1,30 (---)	[0,61; 2,75]	0,4990
IDeg	97	18 (18,6)	97	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,05 (---)	[0,56; 1,98]	---
				RR	1,04 (---)	[0,62; 1,74]	---
				ARR	0,01 (---)	[-0,09; 0,10]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	52	18 (34,6)	52	Rate Ratio	1,12 (---)	[0,41; 3,07]	0,8249
IDeg	23	7 (30,4)	23	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,99 (---)	[0,32; 3,05]	---
				RR	1,14 (---)	[0,55; 2,34]	---
				ARR	0,04 (---)	[-0,19; 0,27]	---
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	2	0 (0,0)	2	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	2	1 (50,0)	2	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	2,00 (---)	[0,50; 8,00]	---
				ARR	0,50 (---)	[-0,19; 1,00].	---
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	0	---	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Andere							
IDegLira	18	4 (22,2)	18	Rate Ratio	0,30 (---)	[0,04; 1,97]	0,2093
IDeg	11	3 (27,3)	11	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>0,76 (---)</i>	<i>[0,13; 4,30]</i>	---
				RR	<i>0,81 (---)</i>	<i>[0,22; 2,98]</i>	---
				ARR	<i>-0,05 (---)</i>	<i>[-0,38; 0,28]</i>	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0524
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
0 - < 25 kg/m²							
IDegLira	99	8,41 (0,96)	6,55 (1,19)	-1,84 (0,11)	---	---	---
IDeg	55	8,55 (0,95)	7,43 (1,23)	-1,11 (0,15)	-0,73 (---)	[-1,09; -0,37]	<0,0001
≥ 25 - < 30 kg/m²							
IDegLira	257	8,19 (0,87)	6,37 (0,93)	-1,86 (0,06)	---	---	---
IDeg	119	8,37 (0,96)	6,91 (1,05)	-1,40 (0,08)	-0,46 (---)	[-0,66; -0,26]	< 0,0001
≥ 30 - < 35 kg/m²							
IDegLira	258	8,26 (0,87)	6,41 (1,02)	-1,86 (0,07)	---	---	---
IDeg	123	8,26 (0,91)	6,78 (1,07)	-1,48 (0,10)	-0,38 (---)	[-0,61; -0,15]	0,0012
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	219	8,34 (0,91)	6,50 (1,05)	-1,81 (0,06)	---	---	---
IDeg	116	8,19 (1,04)	6,81 (1,10)	-1,43 (0,09)	-0,39 (---)	[-0,60; -0,17]	0,0005
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1790
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF							
Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämie nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
0 - < 25 kg/m²							
IDegLira	98	14 (14,3)	99	Rate Ratio	3,40 (---)	[0,88; 13,10]	0,0758
IGlar	54	3 (5,6)	55	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	2,85 (---)	[0,78; 10,41]	---
				RR	2,59 (---)	[0,78; 8,63]	---
				ARR	0,09 (---)	[-0,00; 0,18]	---
≥ 25 - <30 kg/m²							
IDegLira	253	28 (11,1)	257	Rate Ratio	0,74 (---)	[0,36; 1,51]	0,4042
IGlar	119	20 (16,8)	119	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,63 (---)	[0,33; 1,19]	---
				RR	0,67 (---)	[0,39; 1,14]	---
				ARR	-0,06 (---)	[-0,14; 0,02]	---
≥ 30 - <35 kg/m²							
IDegLira	255	22 (8,6)	258	Rate Ratio	0,49 (---)	[0,21; 1,13]	0,0955
IGlar	123	17 (13,8)	123	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,57 (---)	[0,29; 1,13]	---
				RR	0,61 (---)	[0,33; 1,10]	---
				ARR	-0,05 (---)	[-0,12; 0,02]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	219	12 (5,5)	219	Rate Ratio	0,38 (---)	[0,15; 0,98]	0,0444
IGlar	116	17 (14,7)	116	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,31 (---)	[0,14; 0,70]	---
				RR	<i>0,37 (---)</i>	<i>[0,18; 0,76]</i>	---
				ARR	<i>-0,09 (---)</i>	<i>[-0,16; -0,02]</i>	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1100
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
0 - < 25 kg/m²							
IDegLira	98	29 (29,6)	99	Rate Ratio	1,38 (---)	[0,58; 3,27]	0,4709
IDeg	54	14 (25,9)	55	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,31 (---)	[0,61; 2,82]	---
				RR	1,22 (---)	[0,69; 2,18]	---
				ARR	0,04 (---)	[-0,11; 0,18]	---
≥ 25 - <30 kg/m²							
IDegLira	253	65 (25,7)	257	Rate Ratio	0,67 (---)	[0,39; 1,15]	0,1462
IDeg	119	40 (33,6)	119	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,67 (---)	[0,41; 1,08]	---
				RR	0,79 (---)	[0,57; 1,10]	---
				ARR	-0,08 (---)	[-0,18; 0,02]	---
≥ 30 - <35 kg/m²							
IDegLira	255	50 (19,6)	258	Rate Ratio	0,56 (---)	[0,32; 0,95]	0,0332
IDeg	123	48 (39,0)	123	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,38 (---)	[0,23; 0,61]	---
				RR	0,49 (---)	[0,35; 0,68]	---
				ARR	-0,20 (---)	[-0,30; -0,10]	---

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

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	219	42 (19,2)	219	Rate Ratio	0,46 (---)	[0,26; 0,85]	0,0122
IDeg	116	37 (31,9)	116	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,50 (---)	[0,30; 0,86]	---
				RR	0,64 (---)	[0,44; 0,93]	---
				ARR	-0,13 (---)	[-0,23; -0,03]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1520
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-126: Subgruppenanalysen für „Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Vorangegangene antidiabetische Medikation							
Metformin							
IDegLira	693	87,57 (18,59)	86,98 (18,63)	-0,60 (0,17)	---	---	---
IDeg	344	87,41 (18,83)	89,33 (19,56)	1,93 (0,24)	-2,53 (---)	[-3,11; -1,95]	< 0,0001
Metformin + Pioglitazon							
IDegLira	140	85,64 (20,79)	86,31 (20,67)	0,65 (0,41)	---	---	---
IDeg	69	87,20 (21,29)	91,60 (23,22)	4,44 (0,59)	-3,78 (---)	[-5,21; -2,35]	<0,0001
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1038
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Ext.)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Vorangegangene antidiabetische Medikation							
Metformin							
IDegLira	685	477 (69,6)	693	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	344	236 (68,6)	344	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,98 (---)	[0,73; 1,30]	---
				RR	1,00 (---)	[0,92; 1,09]	---
				ARR	0,00 (---)	[-0,06; 0,06]	---
Metformin + Pioglitazon							
IDegLira	140	110 (78,6)	140	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	68	55 (80,9)	69	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,03 (---)	[0,50; 2,13]	---
				RR	0,99 (---)	[0,85; 1,14]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,13; 0,11]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0698
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

4.3.1.3.2.3 Detaillierte Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die Studie NN9068-3912 (DUAL II)

Tabelle 4-128: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	16	10 (62,5)	16	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	24	12 (50,0)	24	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,99 (---)	[0,48; 8,17]	---
				RR	1,29 (---)	[0,76; 2,19]	---
				ARR	0,17 (---)	[-0,15; 0,49]	---
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	183	105 (57,4)	183	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	175	110 (62,9)	175	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,81 (---)	[0,52; 1,26]	---
				RR	0,92 (---)	[0,80; 1,07]	---
				ARR	-0,05 (---)	[-0,14; 0,05]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0154
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
≥ 25 - < 30 kg/m²							
IDegLira	60	8,78 (0,82)	6,86 (0,94)	-1,89 (0,13)	---	---	---
IDeg	58	8,72 (0,72)	7,86 (1,13).	-0,89 (0,13)	-1,00 (---)	[-1,37; -0,63]	< 0,0001
≥ 30 - < 35 kg/m²							
IDegLira	75	8,71 (0,67)	6,56 (0,73)	-2,18 (0,11)	---	---	---
IDeg	76	8,83 (0,71)	8,08 (1,35)	-0,71 (0,11)	-1,47 (---)	[-1,78; -1,16]	< 0,0001
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	64	8,77 (0,77)	7,18 (1,19)	-1,66 (0,14)	---	---	---
IDeg	65	8,98 (0,74)	7,89 (1,17)	-1,04 (0,14)	-0,62 (---)	[-1,01; -0,23]	0,0023
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0024
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
≥ 25 - < 30 kg/m²							
IDegLira	60	13 (21,7)	60	Rate Ratio	0,36 (---)	[0,15; 0,84]	0,0189
IDeg	58	25 (43,1)	58	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,39 (---)	[0,17; 0,89]	---
				RR	0,52 (---)	[0,30; 0,92]	---
				ARR	-0,18 (---)	[-0,36; -0,01]	---
≥ 30 - < 35 kg/m²							
IDegLira	75	20 (26,7)	75	Rate Ratio	1,56 (---)	[0,65; 3,78]	0,3217
IDeg	76	13 (17,1)	76	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,79 (---)	[0,80; 4,00]	---
				RR	1,57 (---)	[0,86; 2,88]	---
				ARR	0,06 (---)	[-0,07; 0,19]	---
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	64	10 (15,6)	64	Rate Ratio	0,73 (---)	[0,21; 2,57]	0,6248
IDeg	65	8 (12,3)	65	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,33 (---)	[0,47; 3,74]	---
				RR	1,29 (---)	[0,56; 2,99]	---
				ARR	0,04 (---)	[-0,08; 0,17]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0473
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec;							

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

NN9068-3912 (DUAL II)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
<p>IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Diabetesdauer							
< 10 Jahre							
IDegLira	113	20 (17,7)	113	Rate Ratio	0,34 (---)	[0,15; 0,77]	0,0097
IDeg	111	25 (22,5)	111	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,75 (---)	[0,38; 1,46]	---
				RR	0,81 (---)	[0,49; 1,37]	---
				ARR	-0,04 (---)	[-0,15; 0,06]	---
≥ 10 Jahre							
IDegLira	86	28 (32,6)	86	Rate Ratio	1,17 (---)	[0,56; 2,45]	0,6804
IDeg	88	24 (27,3)	88	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,40 (---)	[0,71; 2,74]	---
				RR	1,25 (---)	[0,80; 1,96]	---
				ARR	0,06 (---)	[-0,07; 0,19]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0263
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-132: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Diabetesdauer							
< 10 Jahre							
IDegLira	113	1 (0,9)	113	Rate Ratio	0,08 (---)	[0,01; 0,64]	0,0176
IDeg	111	9 (8,1)	111	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,09 (---)	[0,01; 0,76]	---
				RR	0,10 (---)	[0,01; 0,80]	---
				ARR	<i>-0,07 (---)</i>	<i>[-0,13; -0,02]</i>	---
≥ 10 Jahre							
IDegLira	86	11 (12,8)	86	Rate Ratio	2,01 (---)	[0,67; 6,01]	0,2122
IDeg	88	8 (9,1)	88	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,97 (---)	[0,72; 5,43]	---
				RR	1,72 (---)	[0,75; 3,96]	---
				ARR	<i>0,04 (---)</i>	<i>[-0,06; 0,13]</i>	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0031
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Diabetesdauer							
< 10 Jahre							
IDegLira	113	1 (0,9)	113	Rate Ratio	0,14 (---)	[0,01; 1,35]	0,0894
IDeg	111	5 (4,5)	111	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,18 (---)	[0,02; 1,56]	---
				RR	0,19 (---)	[0,02; 1,57]	---
				ARR	<i>-0,04 (---)</i>	<i>[-0,08; 0,01]</i>	---
≥ 10 Jahre							
IDegLira	86	8 (9,3)	86	Rate Ratio	2,13 (---)	[0,51; 8,78]	0,2973
IDeg	88	4 (4,5)	88	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	3,06 (---)	[0,84; 11,09]	---
				RR	2,62 (---)	[0,84; 8,16]	---
				ARR	<i>0,05(---)</i>	<i>[-0,03; 0,12]</i>	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0451
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-134: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Geschlecht							
Weiblich							
IDegLira	87	8,84 (0,77)	6,78 (0,84)	-2,07 (0,11)	---	---	---
IDeg	93	8,87 (0,75)	8,06 (1,29)	-0,81 (0,11)	-1,26 (---)	[-1,57; -0,96]	< 0,0001
Männlich							
IDegLira	112	8,68 (0,72)	6,91 (1,09)	-1,81 (0,10)	---	---	---
IDeg	106	8,82 (0,71)	7,86 (1,17)	-0,93 (0,10)	-0,88 (---)	[-1,16; -0,61]	< 0,0001
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1061
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Geschlecht							
Weiblich							
IDegLira	87	54 (62,1)	87	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	93	57 (61,3)	93	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,13 (---)	[0,59; 2,14]	---
				RR	1,06 (---)	[0,89; 1,26]	---
				ARR	0,03 (---)	[-0,09; 0,16]	---
Männlich							
IDegLira	112	61 (54,5)	112	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	106	65 (61,3)	106	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,75 (---)	[0,43; 1,30]	---
				RR	0,87 (---)	[0,71; 1,07]	---
				ARR	-0,07 (---)	[-0,20; 0,05]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1120
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-136: Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn(SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	157	8,73 (0,75)	6,85 (0,99)	-1,91 (0,08)	---	---	---
IDeg	151	8,84 (0,71)	7,95 (1,25)	-0,86 (0,08)	-1,05 (---)	[-1,28; -0,82]	< 0,0001
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	9	8,09 (0,35)	7,09 (1,37)	-1,06 (0,46)	---	---	---
IDeg	10	8,42 (0,83)	7,43 (1,14)	-0,94 (0,44)	-0,13 (---)	[-1,55; 1,30]	0,8536
Asiatisch Indisch							
IDegLira	31	9,02 (0,65)	6,80 (0,91)	-2,22 (0,17)	---	---	---
IDeg	34	9,06 (0,71)	8,17 (1,15)	-0,89 (0,16)	-1,33 (---)	[-1,81; -0,86]	< 0,0001
Asiatisch nicht-Indisch							
IDegLira	2	8,95 (1,20)	6,65 (0,21)	---	---	---	---
IDeg	2	8,45 (1,20)	8,70 (0,71)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner							
IDegLira	0	---	---	---	---	---	---
IDeg	1	7,30 (---)	6,20 (---)	---	---	---	---
Andere							
IDegLira	0	---	---	---	---	---	---
IDeg	1	8,60 (---)	6,70 (---)	---	---	---	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0549

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

NN9068-3912 (DUAL II)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn(SE)	IDegLira vs. IDeg		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; n.b.: nicht berechenbar; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-137: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
≥ 25 - < 30 kg/m²							
IDegLira	60	16 (26,7)	60	Rate Ratio	0,41 (---)	[0,18; 0,94]	0,0344
IDeg	58	26 (44,8)	58	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,47 (---)	[0,21; 1,04]	---
				RR	0,61 (---)	[0,37; 1,03]	---
				ARR	-0,17 (---)	[-0,34; 0,01]	---
≥ 30 - < 35 kg/m²							
IDegLira	75	21 (28,0)	75	Rate Ratio	1,36 (---)	[0,58; 3,20]	0,4849
IDeg	76	15 (19,7)	76	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,60 (---)	[0,73; 3,50]	---
				RR	1,45 (---)	[0,83; 2,54]	---
				ARR	0,08 (---)	[-0,05; 0,22]	---
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	64	11 (17,2)	64	Rate Ratio	0,69 (---)	[0,21; 2,33]	0,5528
IDeg	65	8 (12,3)	65	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,49 (---)	[0,53; 4,16]	---
				RR	1,42 (---)	[0,63; 3,21]	---
				ARR	0,05 (---)	[-0,07; 0,17]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1080
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec;							

NN9068-3912 (DUAL II)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
<p>IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Tabelle 4-138: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Diabetesdauer							
< 10 Jahre							
IDegLira	113	19 (16,8)	113	Rate Ratio	0,36 (---)	[0,15; 0,87]	0,0232
IDeg	111	22 (19,8)	111	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,83 (---)	[0,42; 1,68]	---
				RR	0,88 (---)	[0,51; 1,51]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,11; 0,08]	---
≥ 10 Jahre							
IDegLira	86	24 (27,9)	86	Rate Ratio	1,07 (---)	[0,49; 2,30]	0,8707
IDeg	88	24 (27,3)	88	Rate Ratio adjustiert	----	---	---
				OR	1,09 (---)	[0,55; 2,16]	---
				RR	1,06 (---)	[0,65; 1,70]	---
				ARR	0,02 (---)	[-0,12; 0,15]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0603
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

Tabelle 4-139: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Insulindosierung zu Studienbeginn							
Insulindosierung zu Studienbeginn ≤ 30 E.							
IDegLira	126	68 (54,0)	126	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	124	76 (61,3)	124	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,76 (---)	[0,44; 1,28]	---
				RR	0,89 (---)	[0,74; 1,07]	---
				ARR	-0,07 (---)	[-0,18; 0,04]	---
Insulindosierung zu Studienbeginn > 30 E.							
IDegLira	70	46 (65,7)	70	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	73	45 (61,6)	73	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,30 (---)	[0,64; 2,65]	---
				RR	1,07 (---)	[0,83; 1,37]	---
				ARR	0,08 (---)	[-0,08; 0,24]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,0590
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-140: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3912 (DUAL II)

NN9068-3912 (DUAL II)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IDeg	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Insulindosierung zu Studienbeginn							
Insulindosierung zu Studienbeginn ≤ 30 E.							
IDegLira	126	1 (0,8)	126	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	124	4 (3,2)	124	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,20 (---)	[0,02; 1,85]	---
				RR	0,21 (---)	[0,02; 1,83]	---
				ARR	-0,02 (---)	[-0,06; 0,01]	---
Insulindosierung zu Studienbeginn > 30 E.							
IDegLira	70	6 (8,6)	70	Rate Ratio	---	---	---
IDeg	73	7 (9,6)	73	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,12 (---)	[0,34; 3,66]	---
				RR	1,07 (---)	[0,39; 2,97]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,10; 0,08]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IDeg							0,1190
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

4.3.1.3.2.4 Detaillierte Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die Studie NN9068-3952 (DUAL V)

Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Geschlecht							
Weiblich							
IDegLira	135	76 (56,3)	135	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	142	77 (54,2)	142	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,03 (---)	[0,63; 1,68]	---
				RR	1,06 (---)	[0,87; 1,30]	---
				ARR	0,02 (---)	[-0,10; 0,13]	---
Männlich							
IDegLira	143	84 (58,7)	143	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	137	64 (46,7)	137	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,71 (---)	[1,04; 2,83]	---
				RR	1,25 (---)	[1,02; 1,54]	---
				ARR	0,12 (---)	[0,01; 0,24]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0269
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore Vitalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - <65 Jahre							
IDegLira	210	51,72 (9,570)	53,92 (9,181)	2,25 (0,52)	---	---	---
IGlar	202	51,10 (9,72).	52,90 (10,12).	1,74 (0,53)	0,50 (---)	[-0,95; 1,96]	0,4967
≥ 65 - <75 Jahre							
IDegLira	57	48,31 (12,43)	51,43 (10,63)	2,50 (1,05)	---	---	---
IGlar	67	51,61 (10,13)	51,86 (10,19)	0,78 (0,96)	1,72 (---)	[-1,13; 4,57]	0,2333
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	48,14 (12,08)	50,12 (10,49)	1,38 (0,98)	---	---	---
IGlar	77	51,31 (10,13)	52,01 (10,37)	1,23 (0,92)	0,16 (---)	[-2,51; 2,82]	0,9072
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	47,27 (10,58)	43,29 (6,52)	-4,21 (2,28)	---	---	---
IGlar	10	49,28 (10,45)	53,03 (12,05)	4,01 (2,39)	-8,22 (---)	[-15,51; -0,93]	0,0296
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0102
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore soziale Funktionsfähigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - < 65 Jahre							
IDegLira	210	47,94 (10,07)	49,48 (8,77)	1,35 (0,55)	---	---	---
IGlar	202	48,48 (8,80)	48,63 (9,00)	0,27 (0,56)	1,08 (---)	[-0,47; 2,63]	0,1705
≥ 65 - < 75 Jahre							
IDegLira	57	46,13 (10,96)	48,14 (9,83)	0,97 (1,14)	---	---	---
IGlar	67	49,36 (9,58)	49,28 (8,95)	0,80 (1,05)	0,16 (---)	[-2,93; 3,26]	0,9167
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	44,98 (11,27)	46,50 (10,41)	0,15 (1,04)	---	---	---
IGlar	77	49,62 (9,26)	49,84 (8,62)	1,42 (0,97)	-1,27 (---)	[-4,14; 1,59]	0,3808
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	39,00 (11,46)	38,01 (9,56)	-3,91 (2,39)	---	---	---
IGlar	10	51,40 (6,80)	53,58 (4,60)	5,39 (2,54)	-9,30 (---)	[-17,67; -0,94]	0,0316
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0084
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Summenscore körperliches Wohlbefinden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - < 65 Jahre							
IDegLira	210	48,84 (8,45)	50,52 (7,55)	1,77 (0,46)	---	---	---
IGlar	202	48,28 (8,52)	47,52 (9,06)	-0,92 (0,47)	2,69 (---)	[1,40; 3,98]	< 0,0001
≥ 65 - < 75 Jahre							
IDegLira	57	44,49 (8,97)	46,00 (7,30)	1,25 (0,90)	---	---	---
IGlar	67	44,15 (7,98)	46,12 (9,33)	0,19 (0,83)	1,06 (---)	[-1,40; 3,52]	0,3944
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	43,08 (9,42)	44,30 (8,11)	0,72 (0,84)	---	---	---
IGlar	77	46,16 (7,82)	46,29 (9,50)	0,58 (0,79)	0,14 (---)	[-2,17; 2,45]	0,9058
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	35,75 (8,61)	35,50 (6,42)	-2,17 (2,66)	---	---	---
IGlar	10	46,19 (7,08)	47,43 (11,04)	3,36 (2,83)	-5,53 (---)	[-14,81; 3,75]	0,2231
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0093
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF							
Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore körperliche Funktionsfähigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - < 65 Jahre							
IDegLira	210	48,45 (9,19)	49,41 (8,52)	0,95 (0,55)	---	---	---
IGlar	202	48,29 (9,31)	47,26 (10,26)	-1,08 (0,57)	2,03 (---)	[0,47; 3,60]	0,0107
≥ 65 - < 75 Jahre							
IDegLira	57	44,14 (10,46)	43,83 (9,48)	-0,70 (1,04)	---	---	---
IGlar	67	45,67 (7,97)	44,34 (10,01)	-0,99 (0,96)	0,28 (---)	[-2,55; 3,11]	0,8438
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	42,37 (10,86)	42,15 (9,82)	-0,82 (0,92)	---	---	---
IGlar	77	45,45 (8,08)	44,49 (9,921)	-0,43 (0,86)	-0,39 (---)	[-2,90; 2,13]	0,7610
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	33,20 (8,14)	33,42 (6,48)	-1,62 (1,75)	---	---	---
IGlar	10	43,99 (9,14)	45,46 (9,73)	3,49 (1,85)	-5,11 (---)	[-11,12; 0,90]	0,0900
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0432
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore körperliche Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - < 65 Jahre							
IDegLira	210	47,91 (9,39)	49,04 (8,46)	1,17 (0,51)	---	---	---
IGlar	202	47,62 (9,74)	47,23 (9,49)	-0,48 (0,52)	1,65 (---)	[0,22; 3,08]	0,0240
≥ 65 - < 75 Jahre							
IDegLira	57	43,49 (11,15)	46,03 (8,65)	2,01 (1,14)	---	---	---
IGlar	67	45,63 (11,24)	45,19 (10,93)	0,01 (1,05)	2,01 (---)	[-1,09; 5,10]	0,2013
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	42,63 (11,08)	44,07 (9,31)	0,56 (1,06)	---	---	---
IGlar	77	45,98 (10,96)	45,50 (10,78)	0,30 (1,00)	0,26 (---)	[-2,64; 3,16]	0,8584
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	38,15 (9,99)	33,92 (5,17)	-8,51 (2,57)	---	---	---
IGlar	10	48,28 (9,04)	47,55 (9,99)	3,98 (2,72)	-12,49 (---)	[-21,18; -3,80]	0,0079
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0071
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore körperliche Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - < 65 Jahre							
IDegLira	210	50,83 (10,69)	52,43 (9,79)	1,65 (0,65)	---	---	---
IGlar	202	50,33 (10,85)	49,35 (11,94)	-1,09 (0,66)	2,74 (---)	[0,91; 4,57]	0,0034
≥ 65 - < 75 Jahre							
IDegLira	57	46,24 (11,78)	49,23 (10,28)	2,25 (1,23)	---	---	---
IGlar	67	49,38 (11,80)	49,21 (11,35)	0,45 (1,13)	1,80 (---)	[-1,53; 5,14]	0,2869
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	45,15 (11,84)	47,49 (11,37)	1,46 (1,18)	---	---	---
IGlar	77	49,07 (11,48)	49,42 (11,15)	1,13 (1,10)	0,33 (---)	[-2,89; 3,55]	0,8404
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	39,45 (10,95)	38,49 (12,97)	-2,98 (4,07)	---	---	---
IGlar	10	47,03 (9,26)	50,84 (10,17)	6,03 (4,32)	-9,01 (---)	[-22,90; 4,88]	0,1871
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0289
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore allgemeine Gesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	107	42,55 (8,93)	45,32 (8,88)	2,11 (0,76)	---	---	---
IGlar	133	43,97 (9,62)	46,40 (9,23)	2,92 (0,69)	-0,81 (---)	[-2,86; 1,24]	0,4370
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	171	43,14 (8,99)	46,80 (8,95)	3,60 (0,54)	---	---	---
IGlar	146	43,34 (9,01)	43,74 (8,84)	0,46 (0,58)	3,14 (---)	[1,58; 4,70]	< 0,0001
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0023
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
0 - < 25 kg/m²							
IDegLira	18	13 (72,2)	18	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	21	10 (47,6)	21	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	4,21 (---)	[0,94; 18,87]	---
				RR	1,52 (---)	[0,89; 2,58]	---
				ARR	0,25 (---)	[-0,05; 0,54]	---
≥ 25 - < 30 kg/m²							
IDegLira	84	47 (56,0)	84	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	77	34 (44,2)	77	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,60 (---)	[0,82; 3,10]	---
				RR	1,20 (---)	[0,90; 1,59]	---
				ARR	0,12 (---)	[-0,03; 0,27]	---
≥ 30 - < 35 kg/m²							
IDegLira	104	60 (57,7)	104	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	117	61 (52,1)	117	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,22 (---)	[0,70; 2,12]	---
				RR	1,11 (---)	[0,87; 1,41]	---
				ARR	0,06 (---)	[-0,08; 0,19]	---

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

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	72	40 (55,6)	72	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	64	36 (56,3)	64	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,94 (---)	[0,46; 1,92]	---
				RR	0,99 (---)	[0,73; 1,33]	---
				ARR	-0,01 (---)	[-0,17; 0,16]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0252
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen für „Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Insulindosierung zu Studienbeginn							
Insulindosierung zu Studienbeginn ≤ 30 E.							
IDegLira	157	85,21 (17,15)	83,97 (16,90)	-1,24 (0,29).	---	---	---
IGlar	152	84,1 (16,29)	85,54 (16,19)	1,44 (0,29)	-2,69 (---)	[-3,49; -1,88]	< 0,0001
Insulindosierung zu Studienbeginn > 30 E.							
IDegLira	121	92,24 (17,16)	90,70 (16,82)	-1,56 (0,28)	---	---	---
IGlar	126	91,0 (14,370)	93,23 (14,55)	2,25 (0,28)	-3,81 (---)	[-4,60; -3,02]	< 0,0001
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0417
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Insulindosierung zu Studienbeginn							
Insulindosierung zu Studienbeginn ≤ 30 E.							
IDegLira	157	51 (32,5)	157	Rate Ratio	0,58 (---)	[0,37; 0,92]	0,0203
IGlar	152	72 (47,4)	152	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,51 (---)	[0,31; 0,83]	---
				RR	0,70 (---)	[0,54; 0,90]	---
				ARR	-0,15(---)	[-0,26; -0,04]	---
Insulindosierung zu Studienbeginn > 30 E.							
IDegLira	121	28 (23,1)	121	Rate Ratio	0,24 (---)	[0,14; 0,41]	< 0,0001
IGlar	126	65 (51,6)	126	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,27 (---)	[0,15; 0,47]	---
				RR	0,45 (---)	[0,31; 0,64]	---
				ARR	-0,28(---)	[-0,40; -0,17]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0303
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Insulindosierung zu Studienbeginn							
Insulindosierung zu Studienbeginn ≤ 30 E.							
IDegLira	157	50 (31,8)	157	Rate Ratio	0,72 (---)	[0,45; 1,41]	0,1624
IGlar	152	65 (42,8)	152	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,61 (---)	[0,37; 0,99]	---
				RR	0,76 (---)	[0,58; 0,99]	---
				ARR	-0,11 (---)	[-0,22; -0,00]	---
Insulindosierung zu Studienbeginn > 30 E.							
IDegLira	121	24 (19,8)	121	Rate Ratio	0,27 (---)	[0,15; 0,50]	< 0,0001
IGlar	126	54 (42,9)	126	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,30 (---)	[0,16; 0,54]	---
				RR	0,46 (---)	[0,31; 0,70]	---
				ARR	-0,23 (---)	[-0,34; -0,12]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0319
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler</p> <p>Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Insulindosierung zu Studienbeginn							
Insulindosierung zu Studienbeginn ≤ 30 E.							
IDegLira	157	39 (24,8)	157	Rate Ratio	0,57 (---)	[0,33; 1,00]	0,0495
IGlar	152	54 (35,5)	152	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,60 (---)	[0,37; 0,98]	---
				RR	0,70 (---)	[0,49; 0,99]	---
				ARR	-0,11 (---)	[-0,21; -0,01]	---
Insulindosierung zu Studienbeginn > 30 E.							
IDegLira	121	20 (16,5)	121	Rate Ratio	0,19 (---)	[0,10; 0,34]	< 0,0001
IGlar	126	58 (46,0)	126	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,22 (---)	[0,12; 0,41]	---
				RR	0,36 (---)	[0,23; 0,56]	---
				ARR	-0,30 (---)	[-0,40; -0,19]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0135
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Insulindosierung zu Studienbeginn							
Insulindosierung zu Studienbeginn ≤ 30 E.							
IDegLira	157	37 (23,6)	157	Rate Ratio	0,74 (---)	[0,42; 1,31]	0,2951
IGlar	152	47 (30,9)	152	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,69 (---)	[0,42; 1,14]	---
				RR	0,76 (---)	[0,53; 1,10]	---
				ARR	-0,07 (---)	[-0,17; 0,03]	---
Insulindosierung zu Studienbeginn > 30 E.							
IDegLira	121	16 (13,2)	121	Rate Ratio	0,20 (---)	[0,10; 0,40]	< 0,0001
IGlar	126	47 (37,3)	126	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,23 (---)	[0,12; 0,45]	---
				RR	0,34 (---)	[0,21; 0,57]	---
				ARR	-0,24 (---)	[-0,34; -0,14]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0100
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Geschlecht							
Weiblich							
IDegLira	135	13 (9,6)	135	Rate Ratio	0,24 (---)	[0,10; 0,55]	0,0007
IGlar	142	29 (20,4)	142	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,43 (---)	[0,21; 0,89]	---
				RR	0,51 (---)	[0,28; 0,92]	---
				ARR	-0,11 (---)	[-0,19; -0,03]	---
Männlich							
IDegLira	143	4 (2,8)	143	Rate Ratio	0,09 (---)	[0,03; 0,22]	< 0,0001
IGlar	137	39 (28,5)	137	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,07 (---)	[0,03; 0,21]	---
				RR	0,10 (---)	[0,04; 0,28]	---
				ARR	-0,26 (---)	[-0,34; -0,18]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0753
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämie – nächtlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Geschlecht							
Weiblich							
IDegLira	135	12 (8,9)	135	Rate Ratio	0,24 (---)	[0,10; 0,58]	0,0018
IGlar	142	24 (16,9)	142	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,50 (---)	[0,23; 1,07]	---
				RR	0,57 (---)	[0,30; 1,07]	---
				ARR	-0,08 (---)	[-0,16; -0,00]	---
Männlich							
IDegLira	143	2 (1,4)	143	Rate Ratio	0,07 (---)	[0,02; 0,21]	< 0,0001
IGlar	137	34 (24,8)	137	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,04 (---)	[0,01; 0,19]	---
				RR	0,06 (---)	0,01; 0,23	---
				ARR	-0,23 (---)	[-0,31; -0,16]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0821
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - < 65 Jahre							
IDegLira	210	63 (30,0)	210	Rate Ratio	0,48 (---)	[0,32; 0,73]	0,0006
IGlar	202	94 (46,5)	202	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,49 (---)	[0,32; 0,75]	---
				RR	0,66 (---)	[0,51; 0,84]	---
				ARR	-0,17 (---)	[-0,26; -0,07]	---
≥ 65 - ≤ 75 Jahre							
IDegLira	57	10 (17,5)	57	Rate Ratio	0,18 (---)	[0,09; 0,36]	< 0,0001
IGlar	67	38 (56,7)	67	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,15 (---)	[0,06; 0,35]	---
				RR	0,31 (---)	[0,17; 0,56]	---
				ARR	-0,39 (---)	[-0,55; -0,24]	---
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	16 (23,5)	68	Rate Ratio	0,26 (---)	[0,14; 0,48]	< 0,0001
IGlar	77	43 (55,8)	77	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,23 (---)	[0,11; 0,48]	---
				RR	0,42 (---)	[0,26; 0,68]	---
				ARR	-0,32 (---)	[-0,47; -0,17]	---
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	6 (54,5)	11	Rate Ratio	0,88 (---)	[0,25; 3,13]	0,8452

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

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
IGlar	10	5 (50,0)	10	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,66 (---)	[0,26; 10,73]	---
				RR	1,19 (---)	[0,50; 2,82]	---
				ARR	<i>0,05 (---)</i>	<i>[-0,38; 0,47]</i>	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0552
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - < 65 Jahre							
IDegLira	210	59 (28,1)	210	Rate Ratio	0,56 (---)	[0,36; 0,88]	0,0124
IGlar	202	82 (40,6)	202	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,56 (---)	[0,37; 0,86]	---
				RR	0,69 (---)	[0,53; 0,90]	---
				ARR	-0,12 (---)	[-0,22; 0,03]	---
≥ 65 - ≤ 75 Jahre							
IDegLira	57	9 (15,8)	57	Rate Ratio	0,23 (---)	[0,11; 0,47]	< 0,0001
IGlar	67	34 (50,7)	67	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,18 (---)	[0,08; 0,43]	---
				RR	0,31 (---)	[0,16; 0,59]	---
				ARR	-0,35 (---)	[-0,50; -0,20]	---
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	15 (22,1)	68	Rate Ratio	0,34 (---)	[0,18; 0,65]	0,0009
IGlar	77	37 (48,1)	77	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,30 (---)	[0,14; 0,64]	---
				RR	0,46 (---)	[0,28; 0,76]	---
				ARR	-0,26 (---)	[-0,41; -0,11]	---
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	6 (54,5)	11	Rate Ratio	1,28 (---)	[0,27; 6,00]	0,7566

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

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
IGlar	10	3 (30,0)	10	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	4,79 (---)	[0,62; 36,93]	---
				RR	1,82 (---)	[0,61; 5,41]	---
				ARR	0,25 (---)	[-0,16; 0,65]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,1400
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen für „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämie – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGlär	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - < 65 Jahre							
IDegLira	210	48 (22,9)	210	Rate Ratio	0,45 (---)	[0,28; 0,72]	0,0009
IGlär	202	78 (38,6)	202	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,47 (---)	[0,30; 0,73]	---
				RR	0,62 (---)	[0,46; 0,82]	---
				ARR	-0,16 (---)	[-0,25; -0,07]	---
≥ 65 - ≤ 75 Jahre							
IDegLira	57	7 (12,3)	57	Rate Ratio	0,15 (---)	[0,06; 0,36]	< 0,0001
IGlär	67	29 (43,3)	67	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,18 (---)	[0,07; 0,46]	---
				RR	0,28 (---)	[0,13; 0,60]	---
				ARR	-0,31 (---)	[-0,46; -0,16]	---
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	11 (16,2)	68	Rate Ratio	0,21 (---)	[0,10; 0,45]	< 0,0001
IGlär	77	34 (44,2)	77	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,24 (---)	[0,11; 0,54]	---
				RR	0,37 (---)	[0,20; 0,68]	---
				ARR	-0,28(---)	[-0,42; -0,14]	---
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	4 (36,4)	11	Rate Ratio	0,65 (---)	[0,15; 2,85]	0,5727

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

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
IGlar	10	5 (50,0)	10	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,75 (---)	[0,12; 4,64]	---
				RR	0,87 (---)	[0,31; 2,48]	---
				ARR	-0,14 (---)	[-0,56; 0,28]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,1140
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämie nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	262	75 (28,6)	262	Rate Ratio	0,44 (---)	[0,31; 0,63]	< 0,0001
IGlar	265	134 (50,6)	265	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,37 (---)	[0,26; 0,55]	---
				RR	0,57 (---)	[0,46; 0,72]	---
				ARR	-0,22 (---)	[-0,30; -0,14]	---
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	6	2 (33,3)	6	Rate Ratio	0,08 (---)	[0,01; 0,67]	0,0196
IGlar	5	3 (60,0)	5	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,25 (---)	[0,02; 3,95]	---
				RR	0,56 (---)	[0,15; 2,12]	---
				ARR	-0,33 (---)	[-0,93; 0,27]	---
Asiatisch							
IDegLira	9	1 (11,1)	9	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	9	0 (0,0)	9	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				ARR	0,11 (---)	[-0,09; 0,32]	---
Andere							
IDegLira	1	1 (100)	---	Rate Ratio	---	---	---

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

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
IGlar	---	---	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	----
				OR	---	---	----
				RR	---	---	----
				ARR	---	---	----
Interaktionsterm IDegLira vs. IGlar							0,1640
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler							
Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen für „Bestätigte Hypoglykämie nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	262	70 (26,7)	262	Rate Ratio	0,53 (---)	[0,36; 0,77]	0,0010
IGlar	265	116 (43,8)	265	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,44 (---)	[0,30; 0,64]	---
				RR	0,61 (---)	[0,48; 0,77]	---
				ARR	-0,17 (---)	[-0,25; -0,09]	---
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	6	2 (33,3)	6	Rate Ratio	0,10 (---)	[0,01; 0,80]	0,0304
IGlar	5	3 (60,0)	5	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	0,25 (---)	[0,02; 3,95]	---
				RR	0,56 (---)	[0,15; 2,12]	---
				ARR	-0,33 (---)	[-0,93; 0,27]	---
Asiatisch							
IDegLira	9	1 (11,1)	9	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	9	0 (0,0)	9	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				RR	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>	---
				ARR	0,11 (---)	[-0,09; 0,32]	---
Andere							
IDegLira	1	1 (100,0)	---	Rate Ratio	---	---	---

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

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGlar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
IGlar	---	---	---	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	---	---	---
				RR	---	---	---
				ARR	---	---	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGlar							0,1850
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N1	Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis (%)	N2	Effektmaß IDegLira vs. IGLar	Schätzer (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	107	83 (77,6)	107	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	133	82 (61,7)	133	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,91 (---)	[1,06; 3,44]	---
				RR	1,21 (---)	[1,02; 1,43]	---
				ARR	0,13 (---)	[0,02; 0,25]	---
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	171	77 (45,0)	171	Rate Ratio	---	---	---
IGlar	146	59 (40,4)	146	Rate Ratio adjustiert	---	---	---
				OR	1,18 (---)	[0,75; 1,87]	---
				RR	1,06 (---)	[0,82; 1,38]	---
				ARR	0,04 (---)	[-0,07; 0,15]	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0964
ARR: Absolute Risikoreduktion; DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; N1: Anzahl Patienten in der SAS-Population; N2: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler Crude-Ratios sind in kursiver Schrift dargestellt; zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore Vitalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Geschlecht							
Weiblich							
IDegLira	135	49,99 (10,31)	52,90 (9,70)	2,79 (0,68)	---	---	---
IGlar	142	49,86 (10,60)	51,32 (10,63)	1,57 (0,66)	1,22 (---)	[-0,65; 3,09]	0,1999
Männlich							
IDegLira	143	51,65 (10,33)	53,08 (9,61)	1,26 (0,62)	---	---	---
IGlar	137	52,52 (8,754)	54,04 (9,52)	1,70 (0,63)	-0,44 (---)	[-2,18; 1,31]	0,6237
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,1809
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore soziale Funktionsfähigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Geschlecht							
Weiblich							
IDegLira	135	46,10 (11,09)	48,28 (9,05)	1,59 (0,71)	---	---	---
IGlar	142	47,86 (9,26)	47,25 (9,41)	-0,05 (0,70)	1,64 (---)	[-0,34; 3,61]	0,1039
Männlich							
IDegLira	143	48,27 (9,70)	49,15 (9,48)	0,44 (0,65)	---	---	---
IGlar	137	49,78 (8,48)	50,75 (7,97)	1,40 (0,67)	-0,96 (---)	[-2,81; 0,89]	0,3087
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0515
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Summenscore körperliches Wohlbefinden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Geschlecht							
Weiblich							
IDegLira	135	45,90 (9,42)	48,75 (8,09)	2,35 (0,60)	---	---	---
IGlar	142	47,38 (8,76)	46,54 (9,51)	-0,36 (0,59)	2,70 (---)	[1,03; 4,37]	0,0016
Männlich							
IDegLira	143	48,87 (8,42)	49,23 (8,20)	0,50 (0,53)	---	---	---
IGlar	137	48,01 (7,96)	47,85 (8,82)	-0,41 (0,54)	0,92 (---)	[-0,59; 2,42]	0,2306
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0889
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore körperliche Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Geschlecht							
Weiblich							
IDegLira	135	44,86 (10,48)	47,22 (8,96)	1,85 (0,71)	---	---	---
IGlar	142	44,30 (10,07)	45,54 (10,65)	-0,27 (0,69)	2,12 (---)	[0,17; 4,08]	0,0336
Männlich							
IDegLira	143	48,28 (9,41)	48,39 (8,88)	0,12 (0,60)	---	---	---
IGlar	137	48,07 (10,09)	48,01 (8,86)	-0,14 (0,61)	0,26 (---)	[-1,43; 1,95]	0,7627
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,1391
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Summenscore psychisches Wohlbefinden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - < 65 Jahre							
IDegLira	210	47,03 (10,86)	48,68 (9,61)	1,53 (0,56)	---	---	---
IGlar	202	47,40 (9,61)	49,17 (9,90)	1,91(0,58)	-0,38 (---)	[-1,97; 1,22]	0,6436
≥ 65 - < 75 Jahre							
IDegLira	57	45,44 (13,18)	48,41 (11,06)	1,68 (1,20)	---	---	---
IGlar	67	49,95 (10,30)	48,62 (10,19)	-0,23 (1,11)	1,90 (---)	[-1,38; 5,19]	0,2542
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	45,76 (13,02)	47,40 (10,74)	0,48 (1,08)	---	---	---
IGlar	77	49,90 (10,32)	48,77 (10,18)	-0,11 (1,02)	0,59 (---)	[-2,39; 3,57]	0,6948
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	47,40 (12,63)	42,18 (7,24)	-5,84 (2,41)	---	---	---
IGlar	10	49,55 (10,98)	49,71 (10,59)	0,84 (2,54)	-6,68 (---)	[-14,38; 1,02]	0,0844
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0589
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF							
Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore emotionale Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - <65 Jahre							
IDegLira	210	46,26 (11,40)	47,40 (9,29)	1,20 (0,61)	---	---	---
IGlar	202	46,06 (10,46)	46,40 (10,86)	0,24 (0,63)	0,96 (---)	[-0,78; 2,70]	0,2772
≥ 65 - <75 Jahre							
IDegLira	57	42,44 (12,49)	43,81 (11,52)	0,27 (1,47)	---	---	---
IGlar	67	45,78 (12,03)	43,00 (12,46)	-1,86 (1,35)	2,13 (---)	[-1,86; 6,13]	0,2930
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	42,50 (11,97)	42,39 (12,04)	-1,20 (1,38)	---	---	---
IGlar	77	46,09 (11,71)	43,16 (12,24)	-1,97 (1,29)	0,77 (---)	[-3,00; 4,55]	0,6861
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	42,80 (9,24)	35,03 (12,57)	-10,53 (4,19)	---	---	---
IGlar	10	48,10 (9,52)	44,22 (11,15)	-0,85 (4,41)	-9,68 (---)	[-23,32; 3,95]	0,1510
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,1045
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore psychische Gesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - < 65 Jahre							
IDegLira	210	46,20 (10,58)	47,88 (10,10)	1,45 (0,60)	---	---	---
IGlar	202	46,91 (10,40)	48,58 (10,44)	1,94 (0,61)	-0,49 (---)	[-2,17; 1,20]	0,5703
≥ 65 - < 75 Jahre							
IDegLira	57	45,87 (13,90)	48,33 (10,93)	2,11 (1,14)	---	---	---
IGlar	67	49,80 (11,15)	48,71 (10,84)	0,06 (1,05)	2,05 (---)	[-1,08; 5,18]	0,1969
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	44,91 (13,57)	47,40 (11,37)	1,31 (1,05)	---	---	---
IGlar	77	49,35 (11,57)	48,65 (10,79)	0,35 (0,98)	0,96 (---)	[-1,92; 3,84]	0,5112
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	45,14 (12,35)	42,58 (12,92)	-2,79 (2,70)	---	---	---
IGlar	10	46,35 (14,42)	48,32 (10,96)	2,23 (2,84)	-5,02 (---)	[-13,62; 3,58]	0,2326
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0978
<p>DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF</p> <p>Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)</p>							

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

Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Belastung durch die Therapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - < 65 Jahre							
IDegLira	210	65,34 (21,49)	77,26 (20,53)	12,29 (1,27)	---	---	---
IGlar	202	63,72 (19,29)	71,05 (20,34)	6,74 (1,30)	5,56 (---)	[1,97; 9,15]	0,0025
≥ 65 - < 75 Jahre							
IDegLira	57	67,40 (21,51)	72,00 (20,83)	5,51 (2,44)	---	---	---
IGlar	67	65,48 (17,12)	73,88 (18,16)	7,63 (2,25)	-2,12 (---)	[-8,75; 4,50]	0,5268
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	68,20 (21,06)	72,49 (20,26)	5,14 (2,17)	---	---	---
IGlar	77	66,13 (16,58)	72,94 (18,12)	6,07 (2,04)	-0,93 (---)	[-6,84; 4,99]	0,7573
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	72,35 (18,94)	75,00 (17,68)	3,69 (4,80)	---	---	---
IGlar	10	70,42 (12,18)	66,67 (17,46)	-4,90 (5,05)	8,59 (---)	[-6,67; 23,85]	0,2486
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0816
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Diabetes Management“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Altersklasse							
≥ 18 - < 65 Jahre							
IDegLira	210	58,01 (20,19)	73,00 (19,64)	15,72 (1,26)	---	---	---
IGlar	202	55,40 (20,78)	63,08 (18,94)	6,59 (1,30)	9,13 (---)	[5,55; 12,71]	< 0,0001
≥ 65 - < 75 Jahre							
IDegLira	57	54,47 (18,32)	64,91 (19,92)	9,00 (2,35)	---	---	---
IGlar	67	58,88 (20,45)	65,90 (18,17)	8,24 (2,17)	0,75 (---)	[-5,63; 7,13]	0,8156
≥ 65 Jahre							
IDegLira	68	55,81 (18,28)	65,96 (19,70)	9,18 (2,13)	---	---	---
IGlar	77	58,64 (20,88)	65,33 (18,45)	7,54 (2,00)	1,65 (---)	[-4,15; 7,44]	0,5754
≥ 75 Jahre							
IDegLira	11	62,73 (17,23)	71,36 (18,45)	10,09 (6,05)	---	---	---
IGlar	10	57,00 (24,74)	61,50 (20,82)	2,90 (6,36)	7,18 (---)	[-12,05; 26,42]	0,4384
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0635
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-172: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Tägliches Leben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	262	82,98 (16,85)	85,92 (17,15)	3,23 (0,97)	---	---	---
IGlar	265	81,46 (16,94)	83,41 (17,70)	1,47 (0,98)	1,76 (---)	[-0,97; 4,48]	0,2062
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	6	90,83 (10,69)	90,83 (11,14)	1,21 (5,43)	---	---	---
IGlar	5	81,00 (19,49)	83,00 (16,81)	0,55 (6,02)	0,67 (---)	[-19,59; 20,92]	0,9403
Asiatisch							
IDegLira	9	77,78 (20,48)	68,89 (21,03)	-8,10 (5,57)	---	---	---
IGlar	9	78,33 (17,50)	85,56 (12,61)	6,43 (5,57)	-14,53 (---)	[-31,83; 2,76]	0,0926
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	---	---	---	---	---	---	---
IGlar	---	---	---	---	---	---	---
Andere							
IDegLira	1	50,00 (---)	70,00 (---)	---	---	---	---
IGlar	---	---	---	---	---	---	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0743
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

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

NN9068-3952 (DU-AL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF							
Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Compliance“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Rasse							
Weiß							
IDegLira	262	81,47 (17,97)	88,56 (14,70)	7,17 (0,87)	---	---	---
IGlar	265	81,54 (17,02)	87,24 (15,92)	5,48 (0,87)	1,69 (---)	[-0,74; 4,13]	0,1726
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch							
IDegLira	6	91,67 (7,57)	92,71 (7,31)	9,78 (4,24)	---	---	---
IGlar	5	77,50 (11,35)	81,25 (15,93)	-6,73 (4,77)	16,51 (---)	[-0,49; 33,52]	0,0553
Asiatisch							
IDegLira	9	93,75 (12,50)	83,33 (15,31)	-4,29 (3,33)	---	---	---
IGlar	9	80,56 (17,24)	91,67 (9,38)	4,98 (3,33)	-9,27 (---)	[-20,00; 1,46]	0,0848
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas							
IDegLira	---	---	---	---	---	---	---
IGlar	---	---	---	---	---	---	---
Andere							
IDegLira	1	50,00 (---)	50,00 (---)	---	---	---	---
IGlar	---	---	---	---	---	---	---
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0743
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

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

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF							
Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Tägliches Leben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Ethnie							
Hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	107	82,71 (17,19)	84,63 (17,34)	2,09 (1,56)	---	---	---
IGlar	133	81,72 (17,54)	85,23 (16,84)	3,02 (1,42)	-0,93 (---)	[-5,15; 3,28]	0,6627
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch							
IDegLira	171	82,95 (16,87)	85,91 (17,47)	3,36 (1,18)	---	---	---
IGlar	146	81,03 (16,46)	81,88 (17,99)	0,38 (1,27)	2,98 (---)	[-0,45; 6,41]	0,0887
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,1771
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-175: Subgruppenanalysen für „SF-36 – Subscore körperliche Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
0 - < 25 kg/m²							
IDegLira	18	49,78 (8,05)	51,82 (7,99)	2,24 (1,88)	---	---	---
IGlar	21	47,55 (7,56)	46,45 (9,33)	-1,28 (1,77)	3,52 (---)	[-1,97; 9,01]	0,2008
≥ 25 - < 30 kg/m²							
IDegLira	84	46,82 (10,03)	47,38 (8,96)	-0,09 (0,84)	---	---	---
IGlar	77	49,13 (8,30)	48,33 (9,02)	-0,09 (0,88)	-0,00 (---)	[-2,41; 2,40]	0,9978
≥ 30 - < 35 kg/m²							
IDegLira	104	46,04 (10,58)	46,75 (8,78)	0,13 (0,75)	---	---	---
IGlar	117	48,06 (10,42)	47,66 (9,17)	0,09 (0,71)	0,04 (---)	[-2,02; 2,09]	0,9724
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	72	46,41 (9,87)	48,89 (9,08)	2,96 (0,93)	---	---	---
IGlar	64	42,98 (11,18)	43,27 (11,51)	-0,46 (1,00)	3,42 (---)	[0,68; 6,16]	0,0148
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,0517
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-176: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Psychologische Gesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Body Mass Index							
0 - < 25 kg/m²							
IDegLira	18	81,42 (17,56)	91,05 (12,39)	9,05 (3,04)	---	---	---
IGlar	21	82,19 (22,01)	80,78 (17,45)	-0,89 (2,87)	9,94 (---)	[1,07; 18,82]	0,0293
≥ 25 - < 30 kg/m²							
IDegLira	84	84,23 (16,60)	88,21 (14,25)	4,10 (1,44)	---	---	---
IGlar	77	83,83 (15,06)	87,87 (15,91)	3,75 (1,52)	0,35 (---)	[-3,80; 4,49]	0,8682
≥ 30 - < 35 kg/m²							
IDegLira	104	82,13 (16,42)	87,23 (15,04)	4,89 (1,29)	---	---	---
IGlar	117	82,75 (16,18)	86,37 (14,86)	3,82 (1,22)	1,07 (---)	[-2,45; 4,58]	0,5497
≥ 35 kg/m²							
IDegLira	72	83,51 (15,95)	89,24 (13,50)	6,41 (1,40)	---	---	---
IGlar	64	81,10 (16,81)	87,81 (13,98)	5,58 (1,51)	0,83 (---)	[-3,28; 4,93]	0,6909
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,1284
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							
Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF							
Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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

Tabelle 4-177: Subgruppenanalysen für „TRIM-D - Tägliches Leben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - NN9068-3952 (DUAL V)

NN9068-3952 (DUAL V)	N	Mittelwert (SD) zu Studienbeginn	Mittelwert (SD) Studienende	adjustierte mittlere Änderung ggü. Studienbeginn (SE)	IDegLira vs. IGLar		
					Mittelwert-Differenz (SE)	95 %-KI	p-Wert
Diabetesdauer							
< 10 Jahre							
IDegLira	133	84,29 (15,89)	87,11 (16,56)	3,45 (1,38)	---	---	---
IGlar	135	81,84 (16,56)	82,96 (18,03)	0,37 (1,37)	3,08 (---)	[-0,77; 6,92]	0,1165
≥ 10 Jahre							
IDegLira	145	81,55 (17,85)	83,86 (18,05)	2,28 (1,31)	---	---	---
IGlar	144	80,89 (17,35)	83,95 (17,03)	2,87 (1,33)	-0,58 (---)	[-4,28; 3,11]	0,7562
Interaktionsterm IDegLira vs. IGLar							0,1953
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; FAS: Full Analysis Set; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl Patienten in der FAS-Population, Anzahl ausgewerteter Patienten kann gegebenenfalls marginal vom FAS abweichen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Auswertungsart und -kollektiv: FAS, LOCF Zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. Abschnitt 4.2.5.2 (Seite 70)							

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.

Die Ergebnisse aus den in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten werden in Tabelle 4-P für Teilanwendungsgebiet A1 und in Tabelle 4-Q für Teilanwendungsgebiet A2 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-P: Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A1

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
<u>Mortalität</u>		
Gesamtmortalität	0,1 % vs. 0,0 %	0,2 % vs. 0,0 %
<u>Morbidität</u>		
„Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse““ (RR)	0,17 [0,02; 1,61]	0,49 [0,16; 1,50]
Störungen der Nierenfunktion (RR)	0,39 [0,11; 1,44]	0,33 [0,13; 0,79]
Änderung des HbA _{1c} -Wertes <ul style="list-style-type: none"> adjustierte MWD Odds Ratio einen HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> -0,47 [-0,58; -0,36]; p < 0,0001 2,38 [1,78; 3,18]; p < 0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> -0,46 [-0,57; -0,34]; p < 0,0001 2,35 [1,77; 3,13]; p < 0,0001
<u>Nebenwirkungen</u>		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt		
Rate Ratio	0,69 [0,54; 0,89]; p = 0,0041	0,63 [0,50; 0,80]; p = 0,0001
RR	0,83 [0,71; 0,97]	0,79 [0,69; 0,90]
adjustiertes RR	0,82 [0,70; 0,96]	0,79 [0,70; 0,90]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich		
Rate Ratio	0,87 [0,52; 1,46]; p = 0,5963	0,68 [0,44; 1,06]; p = 0,0912
RR	0,76 [0,50; 1,15]	0,65 [0,47; 0,90]
adjustiertes RR	0,75 [0,50; 1,13]	0,65 [0,47; 0,90]

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber		
Rate Ratio	0,68 [0,52; 0,87]; p = 0,0027	0,63 [0,50; 0,80]; p = 0,0001
RR	0,81 [0,69; 0,96]	0,79 [0,69; 0,90]
adjustiertes RR	0,81 [0,69; 0,96]	0,79 [0,69; 0,90]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-messwert < 3,1 mmol/l) - gesamt		
Rate Ratio	0,63 [0,46; 0,88]; p = 0,0060	0,62 [0,46; 0,83]; p = 0,0016
RR	0,70 [0,56; 0,88]	0,66 [0,55; 0,79]
adjustiertes RR	0,69 [0,55; 0,86]	0,66 [0,54; 0,79]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-messwert < 3,1 mmol/l) - nächtlich		

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
Rate Ratio	0,84 [0,41; 1,73]; p = 0,6433	0,63 [0,35; 1,14]; p = 0,1270
RR	0,75 [0,42; 1,35]	0,60 [0,39; 0,94]
adjustiertes RR	0,74 [0,41; 1,32]	0,60 [0,38; 0,94]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-messwert < 3,1 mmol/l) - tagsüber		
Rate Ratio	0,62 [0,44; 0,86]; p = 0,0040	0,62 [0,46; 0,83]; p = 0,0016
RR	0,69 [0,55; 0,87]	0,66 [0,54; 0,80]
adjustiertes RR	0,68 [0,54; 0,86]	0,66 [0,54; 0,80]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Schwere Hypoglykämien - gesamt		
Rate Ratio	0,51 [0,07; 3,62]; p = 0,4998	0,77 [0,13; 4,61]; p = 0,7752
RR	0,50 [0,07; 3,51]	0,76 [0,13; 4,52]
adjustiertes RR	n.b.	0,76 [0,13; 4,53]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
	<ul style="list-style-type: none"> Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringer Ereignisrate 	<ul style="list-style-type: none"> Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringerer Ereignisrate
Änderung des Körpergewichts (adjustierte MWD)	-2,22 [-2,64; -1,80]; p < 0,0001	-2,80 [-3,34; -2,27]; p < 0,0001
HbA_{1c}-Responder (< 7,0 %) ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme (OR)	3,27 [2,34; 4,57]; p < 0,0001	3,39 [2,35; 4,88]; p < 0,0001
UE gesamt (RR)	1,04 [0,95; 1,14]	0,99 [0,93; 1,07]
SUE gesamt (RR)	1,19 [0,53; 2,70]	0,86 [0,51; 1,42]
Therapieabbruch aufgrund UE (RR)	0,56 [0,22; 1,44]	0,76 [0,33; 1,74]
UE von besonderem Interesse (Pankreatitis)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,0 %
UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,2 %
UE von besonderem Interesse (Dehydrierung)	0,2 % vs. 0,2 %	0,2 % vs. 0,5 %
UE von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie) (RR)	3,47 [0,43; 28,04]	2,31 [0,50; 10,56]
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Subgruppenanalysen im Teilanwendungsgebiet A1

Aus den 154 in diesem Teilanwendungsgebiet durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich für einzelne Subgruppenmerkmale bzw. einzelne Endpunkte in 18 Fällen Hinweise und in 13 Fällen Belege für eine Effektmodifikation. In der Gesamtsicht ergaben sich aus den durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Ergebnisse, die darauf schließen lassen, dass die für die Gesamtpopulation postulierten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären. Somit kann davon ausgegangen werden, dass alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens für alle Patientensubgruppen gleichermaßen gelten.

Tabelle 4-Q: Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A2

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGlax
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
<u>Mortalität</u>		
Gesamtmortalität	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,4 %
<u>Morbidität</u>		
„Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse““ (RR)	0,50 [0,05; 5,47]	0,33 [0,03; 3,18]
Störungen der Nierenfunktion (RR)	3,28 [0,67; 15,97]	n.b.
Änderung des HbA _{1c} -Wertes		
<ul style="list-style-type: none"> • adjustierte MWD • Odds Ratio einen HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> • -1,05 [-1,25; -0,84]; p < 0,0001 • 5,44 [3,42; 8,66]; p < 0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> • -0,59 [-0,74; -0,45]; p < 0,001 • 3,45 [2,36; 5,05]; p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität mittels SF-36 - Domäne psychisches Wohlbefinden		
Summenscore psychisches Wohlbefinden (adjustierte MWD)	---	-0,1 [-1,5; 1,3]; p = 0,928
Subscore Vitalität (adjustierte MWD)	---	0,4 [-0,8; 1,7]; p = 0,498
Subscore soziale Funktionsfähigkeit (adjustierte MWD)	---	0,4 [-0,9; 1,8]; p = 0,546
Subscore emotionale Rollenfunktion (adjustierte MWD)	---	0,9 [-0,7; 2,6]; p = 0,250
Subscore psychische Gesundheit (adjustierte MWD)	---	-0,0 [-1,5; 1,4]; p = 0,949
Lebensqualität mittels SF-36 - Domäne körperliches Wohlbefinden		
Summenscore körperliches Wohlbefinden (adjustierte MWD)	---	1,9 [0,8; 3,1] ; p < 0,001
Subscore körperliche Funktionsfähigkeit (adjustierte MWD)	---	1,4 [0,0; 2,7]; p = 0,045
Subscore körperliche Rollenfunktion (adjustierte MWD)	---	1,3 [-0,0; 2,6]; p = 0,051
Subscore körperliche Schmerzen (adjustierte MWD)	---	2,0 [0,4; 3,6]; p = 0,012

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

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
Subscore allgemeine Gesundheit (adjustierte MWD)	---	1,7 [0,4; 2,9]; p = 0,008
Lebensqualität mittels TRIM-D		
Gesamtscore TRIM-D Total (adjustierte MWD)	---	2,8 [0,9; 4,7]; p = 0,003
Belastung durch die Therapie (adjustierte MWD)	---	3,7 [0,7; 6,8]; p = 0,017
Tägliches Leben (adjustierte MWD)	---	1,3 [-1,3; 4,0]; p = 0,332
Diabetes Management (adjustierte MWD)	---	7,2 [4,2; 10,2]; p < 0,001
Compliance (adjustierte MWD)	---	1,1 [-1,2; 3,5]; p = 0,342
Psychologische Gesundheit (adjustierte MWD)	---	1,5 [-0,7; 3,6]; p = 0,176
<u>Nebenwirkungen</u>		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt		
Rate Ratio	0,66 [0,39; 1,13]; p = 0,1330	0,43 [0,30; 0,61]; p < 0,0001
RR	1,02 [0,73; 1,43]	0,59 [0,48; 0,73]
adjustiertes RR	1,00 [0,72; 1,40]	0,59 [0,47; 0,73]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich		
Rate Ratio	0,81 [0,35; 1,90]; p = 0,6311	0,17 [0,10; 0,31]; p < 0,0001
RR	0,77 [0,38; 1,55]	0,27 [0,16; 0,44]
adjustiertes RR	0,75 [0,37; 1,51]	0,26 [0,16; 0,44]

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber		
Rate Ratio	0,65 [0,37; 1,14]; p = 0,1335	0,52 [0,36; 0,75]; p = 0,0005
RR	0,97 [0,68; 1,39]	0,63 [0,50; 0,79]
adjustiertes RR	0,96 [0,67; 1,37]	0,63 [0,50; 0,79]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-messwert < 3,1 mmol/l) - gesamt		
Rate Ratio	0,84 [0,44; 1,61]; p = 0,6054	0,40 [0,27; 0,60]; p < 0,0001
RR	0,92 [0,58; 1,45]	0,55 [0,42; 0,71]
adjustiertes RR	0,90 [0,57; 1,41]	0,54 [0,42; 0,70]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-		

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
messwert < 3,1 mmol/l) - nächtlich		
Rate Ratio	0,95 [0,31; 2,89]; p = 0,9321	0,16 [0,09; 0,30]; p < 0,0001
RR	1,10 [0,45; 2,70]	0,24 [0,14; 0,42]
adjustiertes RR	n.b.	n.b.
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzuckermesswert < 3,1 mmol/l) - tagsüber		
Rate Ratio	0,82 [0,41; 1,62]; p = 0,5705	0,50 [0,33; 0,78]; p = 0,0019
RR	0,87 [0,53; 1,42]	0,58 [0,43; 0,76]
adjustiertes RR	0,85 [0,52; 1,39]	0,56 [0,42; 0,75]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Schwere Hypoglykämien - gesamt	0,5 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,4 %
Rate Ratio	---	---
adjustierte Rate Ratio	---	---
RR	---	1,00 [1,00; 1,01]
adjustiertes RR	---	---

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringerer Ereignisrate 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringerer Ereignisrate
Änderung des Körpergewichts (adjustierte MWD)	-2,51 [-3,21; -1,82]; p < 0,0001	-3,20 [-3,77; -2,64]; p < 0,001
HbA_{1c}-Responder (< 7,0 %) ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme (OR)	6,98 [3,76; 12,97]; p < 0,0001	6,54 [3,95; 10,82]; p < 0,0001
UE gesamt (RR)	0,95 [0,82; 1,09]	1,14 [0,99; 1,31]
SUE gesamt (RR)	0,65 [0,26; 1,64]	0,56 [0,19; 1,64]
Therapieabbruch aufgrund UE (RR)	0,35 [0,04; 3,37]	7,03 [0,87; 56,72]
UE von besonderem Interesse (Pankreatitis)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,0 %
UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,0 %
UE von besonderem Interesse (Dehydrierung)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,0 %
UE von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie) (RR)	1,17 [0,17; 8,25]	0,14 [0,02; 1,16]
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Subgruppenanalysen im Teilanwendungsgebiet A2

Aus den 277 in diesem Teilanwendungsgebiet durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich für einzelne Subgruppenmerkmale bzw. einzelne Endpunkte in 22 Fällen Hinweise und in 34 Fällen Belege für eine Effektmodifikation. In der Gesamtsicht ergaben sich aus den durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Ergebnisse, die darauf schließen lassen, dass die für die Gesamtpopulation postulierten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären. Somit kann davon ausgegangen werden, dass alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens für alle Patientensubgruppen gleichermaßen gelten.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt

analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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 4-178: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Le- bensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-179: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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

Tabelle 4-180: 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 4-181: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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 4-182: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.6)

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.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-183: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-184: 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 4-185: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen As- pekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-186: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die für diese Nutzenbewertung herangezogenen Studien NN9068-3697 (DUAL I) bzw. NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension), NN9068-3912 (DUAL II) und NN9068-3952 (DUAL V) entstammen dem von Novo Nordisk durchgeführten globalen Phase III DUAL-Studienprogramm, auf dem die Zulassung von Insulin degludec/Liraglutid basiert, und unterscheiden sich im Design nur geringfügig. Alle eingeschlossenen Studien wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche identifiziert. Bei allen Studien handelt es sich um RCT, die den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und in Absprache mit den Zulassungsbehörden geplant und durchgeführt wurden. Basierend auf der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie entsprechen diese Studien der Evidenzstufe Ib [68].

Auf Studienebene weisen alle in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Das Ziel der Studien war es, die Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber dem jeweiligen Studienkomparator, jeweils in Kombination mit OAD, bezüglich der Blutzuckerkontrolle (Änderung des HbA_{1c}-Wertes) bis zum Ende der Behandlungszeit zu bestätigen.

Die hier betrachteten Studien liefern konsistente Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulinanaloga (hier Insulin degludec bzw. Insulin glargin), jeweils in Kombination mit OAD, und werden zum Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Humaninsulin plus ggf. Metformin“ herangezogen. Der G-BA führte hierzu in der Niederschrift zum Beratungsgespräch aus: „Bei der Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid wird,

wie bereits ausgeführt, ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist. Diese Übertragbarkeit ist im Dossier darzulegen.“ [2]. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Insulinanaloga auf Humaninsulin wird als gegeben angesehen, da hierzu u. a. Nachweise der höchstmöglichen Evidenzstufe vorliegen (siehe hierzu die Ausführungen in Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

Zudem bestätigte der G-BA bei den Endpunkten im Rahmen einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin [88]. Unter einer kurzfristigen Behandlung wird dabei das Gegenteil von einer langfristigen Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verstanden, bei welcher das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Komplikationen und Folgeerkrankungen ausreichend beurteilt werden kann. Da in dieser Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse für einen Zeitraum von 26 bzw. 52 Wochen herangezogen werden, können Insulinanaloga als Komparatoren für den Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Humaninsulin verwendet werden.

Die in den hier betrachteten Studien eingeschlossenen Patienten sind vergleichbar mit den deutschen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Abschnitt 4.4.2.1). Daher können die Ergebnisse dieser Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Im Teilanwendungsgebiet A1 wurde die Studie NN9068-3697 (DUAL I) bzw. NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension) herangezogen:

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Treat-to-target-Studie. Dieses Studiendesign wird von der FDA für Studien zu Insulinprodukten empfohlen. Auch die EMA bewertete die Studie als adäquat bezüglich Design und Durchführung. Die Kriterien, nach denen die Titration erfolgte, waren in beiden Behandlungsarmen identisch. Die Gabe der Studienmedikation erfolgte analog zu den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation. Die zum Studienende erreichten NPG-Werte lagen in den Studienarmen im Bereich des in der NVL empfohlenen Zielkorridors. Die Teilnehmer der Studie können aufgrund ihres mittleren HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn in Höhe von 8,3 % als Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle angesehen werden. Die Titration der untersuchten Wirkstoffe wurde nach dem gleichen Algorithmus sowie adäquat durchgeführt und ermöglicht es daher, die beobachteten Effekte den verwendeten Wirkstoffen zuzuschreiben. Über 80 % der in der Studie eingesetzten OAD wurden entsprechend der deutschen Zulassung angewendet. Von denjenigen Patienten, die ursprünglich in die DUAL I-Studie randomisiert wurden, nahmen ca. 80 % an der Extensionstudie teil und ca. 75 % haben diese beendet. Die Anteile der Patienten, die nicht in die Extensionstudie eingeschlossen wurden, waren unter Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec vergleichbar. In der Gesamtsicht ist die Studie NN9068-3697 (DUAL I) bzw. NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension) für die Nutzenbewertung geeignet.

Im Teilanwendungsgebiet A2 wurden die Studien NN9068-3912 (DUAL II) und NN9068-3952 (DUAL V) herangezogen:

Bei der Studie NN9068-3912 (DUAL II) handelt es sich um eine Treat-to-target-Studie. Dieses Studiendesign wird von der FDA für Studien zu Insulinprodukten empfohlen. Auch die EMA bewertete die Studie als adäquat bezüglich Design und Durchführung. Die Gabe der Studienmedikation erfolgte analog zu den Empfehlungen der Fachinformation von Insulin degludec/Liraglutid. Die Patienten der Insulin degludec-Gruppe haben bereits nach ca. 3-4 Wochen Behandlung ihre zum Screening bestehende Basalinsulindosierung wieder erreicht und wurden somit in > 85 % der Studienzeit entsprechend ihres therapeutischen Bedürfnisses eingestellt. Beide Studienarme wurden nach dem gleichen Algorithmus titriert und es wurde die gleiche Maximaldosis festgelegt. Im Versorgungsalltag wäre für die Patienten im Insulin degludec-Studienarm ggf. eine weitere Titration ihrer Medikation angezeigt gewesen. Das Studiendesign sollte jedoch den zusätzlichen Effekt Liraglutid-Komponente demonstrieren, somit mussten die verwendeten Insulindosen in beiden Armen auf vergleichbarer Höhe gehalten werden [90, 91]. Die Deckelung der Insulindosis im Insulin degludec-Studienarm führt somit zu konservativen Ergebnissen bezüglich hypoglykämischer Ereignisse. Die zum Studienende erreichten NPG-Werte lagen in den Studienarmen im Bereich des in der NVL empfohlenen Zielkorridors. Die Teilnehmer der Studie können aufgrund ihres mittleren HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn in Höhe von 8,8 % als Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle angesehen werden. Die Titration der untersuchten Wirkstoffe wurde adäquat durchgeführt und ermöglicht es daher, die beobachteten Effekte den verwendeten Wirkstoffen zuzuschreiben. Über 80 % der in der Studie eingesetzten OAD wurden entsprechend der deutschen Zulassung angewendet. In der Gesamtsicht ist die Studie NN9068-3912 (DUAL II) für die Nutzenbewertung geeignet.

Bei der Studie NN9068-3952 (DUAL V) handelt es sich um eine Treat-to-target-Studie. Dieses Studiendesign wird von der FDA für Studien zu Antidiabetika empfohlen. Die Kriterien, nach denen die Titration erfolgte, waren in beiden Behandlungsarmen identisch. Die Gabe der Studienmedikation erfolgte analog zu den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation. Die Patienten der Insulin glargin-Gruppe haben bereits nach ca. 3-4 Wochen Behandlung ihre zum Screening bestehende Basalinsulindosierung wieder erreicht und wurden somit in > 85 % der Studienzeit entsprechend ihres therapeutischen Bedürfnisses eingestellt. Die zum Studienende erreichten NPG-Werte lagen in den Studienarmen im Bereich des in der NVL empfohlenen Zielkorridors. Die Teilnehmer der Studie können aufgrund ihres mittleren HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn in Höhe von 8,3 % als Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle angesehen werden. Die Titration der untersuchten Wirkstoffe wurde adäquat durchgeführt und ermöglicht es daher, die beobachteten Effekte den verwendeten Wirkstoffen zuzuschreiben. Über 80 % der in der Studie eingesetzten OAD wurden entsprechend der deutschen Zulassung angewendet. In der Gesamtsicht ist die Studie NN9068-3952 (DUAL V) für die Nutzenbewertung geeignet.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Humaninsulin plus ggf. Metformin (Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)“ [2] schließt mehrere mögliche Insulintherapieregime ein, wie z. B. eine konventionelle Therapie (CT), intensivierte konventionelle Therapie (ICT) oder basalunterstützte orale Therapie (BOT). Nach Versagen einer BOT wird aufgrund der Heterogenität des Diabetes mellitus

Typ 2 patientenindividuell entschieden, welche Therapieform anzuwenden ist [20, 92]. Alle genannten Insulintherapieregime werden gleichermaßen von der aktuellen Leitlinie empfohlen [20, 92].

Im Rahmen der klinischen Prüfung von Insulin degludec/Liraglutid sollte nach Empfehlung der Zulassungsbehörden geprüft werden, welche Auswirkung die Liraglutid-Zugabe zu Insulin degludec hat [90, 91]. Dies spiegelt sich im Studiendesign der Studie NN9068-3912 (DUAL II) wieder. Aus diesem Grund wurde Insulin degludec/Liraglutid + Metformin mit einem anderen BOT-Regime (Insulin degludec + Metformin) verglichen. In Studie NN9068-3952 (DUAL V) wurde Insulin degludec/Liraglutid + Metformin vs. ein anderes langwirksames Insulinanalogon (Insulin glargin) in Kombination mit Metformin untersucht. Da die verschiedenen Insulintherapieregime (CT, ICT und BOT) als gleichwertig angesehen werden können (siehe oben), kann eine BOT wie in den Vergleichsarmen der DUAL-Studien eingesetzt als repräsentativ für eine Therapie mit „Humaninsulin plus ggf. Metformin“ gelten. Aus diesem Grund kann der Nachweis des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet A2 basierend auf den BOT-Regimen in den DUAL-Studien als ZVT erbracht werden.

Die meisten betrachteten Endpunkte, die signifikante Unterschiede zwischen den Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bzw. Insulin glargin zeigen, weisen auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte bzgl. Lebensqualität gemessen mittels SF-36 und mittels TRIM-D wird aufgrund ihres subjektiven Charakters und des offenen Designs der Studie NN9068-3952 (DUALV) als hoch angesehen.

Des Weiteren wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“, „Schwerwiegende Ereignisse (gesamt)“ und „Therapieabbrüche aufgrund UE“ in den Studien NN9068-3697 (DUAL I bzw. DUAL I, inkl. Extension) und NN9068-3952 (DUAL V) aufgrund des offenen Designs dieser Studien als hoch eingestuft.

Insbesondere die in diesem Nutzendossier dargestellten Ergebnisse zu Hypoglykämien liefern valide Ergebnisse mit einer hohen Aussagekraft. Es wurden hierfür drei Definitionen verwendet (zu den Definitionen siehe Abschnitt 4.2.5.2):

- Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studienprogramm
- Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien gemäß Vorgaben von G-BA/IQWiG
- Schwere Hypoglykämien

Die bestätigten („confirmed“) Hypoglykämien (siehe Tabelle 4-H) beinhalten neben nicht schweren Hypoglykämien (basierend auf einem dokumentierten Plasmaglucosewert mit oder ohne hypoglykämische Symptome) auch schwere Hypoglykämien, bei der der Patient Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon bzw. andere Wiederbelebnungsmaßnahmen benötigte. Da die Fremdhilfe nicht ausschließlich auf medizinische Fremdhilfe beschränkt war, könnten zu den bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition neben schweren ggf. auch nicht schwere Hypoglykämien gezählt werden. Allerdings ist hier-

bei anzumerken, dass sich dieser Effekt auf beide Studienarme gleichermaßen auswirkt und in den betrachteten Studien grundsätzlich kaum schwere Hypoglykämien aufgetreten waren (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.19). Die Validität der Erfassung der Hypoglykämien unter Verwendung der o.g. Operationalisierung wird durch die ähnlichen Ergebnisse bzgl. nicht schwerer Hypoglykämien nach der vom G-BA und IQWiG empfohlenen Operationalisierung (niedriger Blutzuckerwert und Vorhandensein von hypoglykämischen Symptomen, s. u.) untermauert.

Die sogenannten „nicht schweren bestätigten Hypoglykämien“ wurden im Rahmen von post-hoc Analysen berechnet und wie folgt definiert: Plasmaglukosewert $< 3,1$ mmol/l und Vorhandensein von hypoglykämischen Symptomen. Dies entspricht den Empfehlungen von IQWiG [94] und G-BA [2] bezüglich der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Blutzuckermessung. Die Operationalisierung von „nicht schweren bestätigten Hypoglykämien“ lässt kaum Spielraum für eine subjektive Interpretation und ermöglicht auch bei offenem Studiendesign valide Aussagen zu aufgetretenen hypoglykämischen Ereignissen. Der bestätigende Blutzuckermesswert, der als Bestandteil der Operationalisierung dieses Endpunkts immer vorhanden sein musste, stellt einen ausschließlich objektiv interpretierbaren Laborparameter dar. Somit wirkt sich eine etwaige fehlende Verblindung im Studiendesign nicht verzerrend auf die Ergebnisse bzgl. nicht schwerer bestätigter Hypoglykämien aus.

Schwere Hypoglykämien wurden definiert als Hypoglykämien, bei der der Patient Fremdhilfe bei der Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon bzw. andere Wiederbelebungsmaßnahmen benötigt. Dies entspricht der Definition der ADA [61]. Die Fremdhilfe war dabei nicht auf medizinische Fremdhilfe beschränkt, so dass eine Überschätzung der hier dargestellten Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien nicht ausgeschlossen werden kann. Da schwere Hypoglykämien in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nur selten auftraten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.19), ist von keiner relevanten Verzerrung der Ergebnisse auszugehen.

Zusätzlich erfolgt die Bewertung der aufgetretenen Hypoglykämien (alle Definitionen) gemeinsam mit dem als ausschließlich objektiv interpretierbaren HbA_{1c}-Wert.

Die Ergebnisse zu Hypoglykämien (alle Definitionen) wurden zudem ergänzend um den HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn adjustiert, um etwaige diesbezügliche Unterschiede in der Patientenpopulation zu berücksichtigen. Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der Ereignisse und unter Berücksichtigung des damit in Verbindung stehenden Verlaufs der Blutzuckersenkung lassen sich die bezüglich Hypoglykämien beobachteten Effekte eindeutig der Wirkung der eingesetzten Studienmedikation zuschreiben und nicht einem bestimmten Studiendesign.

Der Großteil der in dieser Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, v.a. UE von besonderem Interesse sowie kardiovaskuläre Ereignisse, basiert auf adjudizierten Ergebnissen eines verblindeten, unabhängigen EACs (siehe 4.2.5.2, Seite 57). Dies ermöglicht es, valide und objektive Aussagen zu unerwünschten Ereignissen zu treffen.

Auch alle weiteren in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Ergebnisse der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien sind konsistent. Zusammengefasst ist die qualitative Ergebnissicherheit der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien für die meisten Endpunkte hoch.

Gemäß IQWiG-Methoden [7] werden statistisch signifikante Ergebnisse der Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus den herangezogenen DUAL-Studien der Aussagesicherheit in der Kategorie „Hinweis“ zugeordnet, da diese eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufweisen. Die Aussagesicherheit der Endpunkte mit einem hohen Verzerrungspotenzial fällt in die Kategorie „Anhaltspunkt“ (siehe Tabelle 4-R).

Tabelle 4-R: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien					
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2				
			homogen	heterogen			
			Meta-Analyse statistisch signi- fikant	gleichgerichtete Effekte			
			deutlich	mäßig	nein		
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-	
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-	
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-	
Quelle: [7]							

Beim Vorliegen von zwei Studien in einem Teilanwendungsgebiet, die Unterschiede in Patientenpopulationen und Studiendesign aufweisen und daher nicht in einer Meta-Analyse poolbar sind, erfolgt eine Bewertung der Aussagesicherheit auf Endpunktebene unter Berücksichtigung der Ergebnisse der betrachteten Studien.

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.

Zentrales Ziel eines erfolgreichen Diabetesmanagements ist eine gute Blutzuckerkontrolle entsprechend des in Leitlinien empfohlenen Zielkorridors eines HbA_{1c}-Wertes zwischen 6,5 % und 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele. Trotz vorhandener effektiver Therapieoptionen erreichen in Deutschland nur rund zwei Drittel der 6,7 Millionen Menschen mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 das Stoffwechselziel eines HbA_{1c}-Wertes $\leq 7,5$ %, nur ein Drittel erreicht einen HbA_{1c}-Wert von $< 6,5$ %. Barrieren für das Ausbleiben einer Therapieintensivierung und damit für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle sind aus Patientenperspektive wie auch aus Arztperspektive das Auftreten von Hypoglykämien, die Sorge einer (weiteren) Gewichtszunahme und komplexe Therapieergänzung sowie mehrfache Injektionen täglich.

Eine adäquate Blutzuckereinstellung zu erreichen, ohne dabei Hypoglykämien zu verursachen, ist eine der größten Herausforderungen bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Hypoglykämien beeinträchtigen den Patienten ungeachtet ihrer Schwere beträchtlich in Bezug auf seine Gesundheit, seine Lebensführung und Lebensqualität. Schwere Hypoglykämien gehen meist mit einer Bewusstlosigkeit einher, zum Teil kommt es zum Auftreten von Krampfanfällen. Nicht schwere Unterzuckerungen können von einer unangenehm bis beängstigend empfundenen Symptomatik begleitet sein. Nicht schwere Hypoglykämien ohne deutliche Symptomatik sind für Patienten vor allem im Zusammenhang mit dem klinischen Bild der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung als relevant anzusehen. Einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Entwickeln von schweren Hypoglykämien ist das wiederholte Auftreten von nicht schweren Hypoglykämien. Unabhängig vom Schweregrad und Vorhandensein assoziierter Symptome, stellen Hypoglykämien für den Patienten sowohl eine akute als auch eine mittelfristige Bedrohung dar im Sinne einer erhöhten Mortalität und Morbidität.

Zusätzlich führen hypoglykämische Ereignisse zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen Patienten und zu einer ökonomischen Belastung des Gesundheitssystems.

Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 neigen häufig zu Übergewicht (BMI 25-30 kg/m²) oder Adipositas (BMI > 30 kg/m²). Übergewicht und Fettleibigkeit sind als gesundheitliches Problemfeld mit rasch wachsender Bedeutung anzusehen: Es hat sich herausgestellt, dass Übergewicht oberhalb eines BMI von 25 kg/m² die Lebenserwartung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit dem Grad der BMI-Zunahme verkürzt. Eine Gewichtsabnahme bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Insulinresistenz wirkt sich in der Regel positiv auf den glykämischen Status aus und zeigt darüber hinaus positive Effekte auf den Blutdruck und den Lipidstatus. Daher empfehlen die NICE-Leitlinien für übergewichtige Menschen mit Diabetes, eine initiale Gewichtsreduktion von 5 bis 10 %. Eine Gewichtszunahme reduziert auch die Lebensqualität der Patienten, die sich oft in einem Teufelskreis aus Übergewicht und Unbeweglichkeit wiederfinden. Eine antidiabetische Therapie, die keine (weitere) Gewichtszunahme mit sich bringt, hat daher das Potential, diese negative Spirale umzukehren.

Der Umgang mit der Erkrankung Diabetes mellitus und die täglichen Anforderungen des Diabetes Managements sind für die Patienten eine tägliche Herausforderung. Aber nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch die Art der Therapie kann die Lebensqualität beeinflussen. Patienten mit einer guten glykämischen Langzeit-Kontrolle weisen eine bessere Lebensqualität auf, solange der niedrige HbA_{1c}-Wert nicht mit einem signifikanten Anstieg der Belastung durch die Therapie selbst und durch vermehrte Hypoglykämien einhergeht. Eine langfristige, stabile Einstellung des HbA_{1c}-Wertes erweist sich damit nicht nur aus therapeutischer Sicht als sinnvoll und erstrebenswert, sondern hat auch noch einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Komplexe Therapieschemata bedürfen sowohl aus Arztsicht als auch aus Patientensicht einigen Aufwands und stehen daher einer Entscheidung zur Intensivierung der antidiabetischen Behandlung sowie der Therapieeinhaltung durch den Patienten entgegen. Die Komplexität einer Therapie hat nachweislich einen großen Einfluss auf die Therapietreue des Patienten. Eine antidiabetische Therapie, die sich durch eine einfache Handhabung bei gleichzeitig verbesserter Blutzuckerkontrolle und verringertem Hypoglykämierisiko auszeichnet, ist als eine effektive Therapieoption anzusehen.

4.4.2.1 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um multizentrische, multinationale, Treat-to-target RCT. Die Studien NN9068-3697 (DUAL I) und NN9068-3952 (DUAL V) haben ein offenes Design, Studie NN9068-3912 (DUAL II) ist doppelblind.

Die Mehrheit der in die Studien eingeschlossenen Patienten hat eine weiße Hautfarbe. Daher wird angenommen, dass die demografischen und klinischen Charakteristika der deutschen Studienteilnehmer mit denen der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien vergleichbar sind.

Zur Überprüfung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurden relevante Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der drei eingeschlossenen Studien mit den Charakteristika von Teilnehmern des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK verglichen (siehe Tabelle 4-S). Für den Vergleich wurden die aktuellsten Daten des DMP herangezogen, die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügbar waren. Diese beziehen sich auf die DMP-Teilnehmer, die zum Halbjahr 2012-1 beigetreten waren [95]. Rund die Hälfte aller Patienten mit Diabetes mellitus sind in Deutschland in ein DMP eingeschlossen [96]. Die DMP-Population wird daher als repräsentativ für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland angesehen [97, 98].

Tabelle 4-S: Vergleich der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien (FAS) und des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK

Patientencharakteristikum	IDegLira	IDeg	IGlar	DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK
N NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension) NN9068-3912 (DUAL II) NN9068-3952 (DUAL V)	833 199 278	413 199	279	152.593 ^a
Alter (Jahre) Mittelwert (SD) NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension) NN9068-3912 (DUAL II) NN9068-3952 (DUAL V)	55,1 (9,9) 56,8 (8,9) 58,4 (9,8)	54,9 (9,7) 57,5 (10,5)	59,1 (9,3)	64,25 ^b
Geschlecht w/m (%) NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension) NN9068-3912 (DUAL II) NN9068-3952 (DUAL V)	47,8 / 52,2 43,7 / 56,3 48,6 / 51,4	51,6 / 48,4 46,7 / 53,3	50,9 / 49,1	51,0 / 49,0
HbA_{1c} (%) Mittelwert (SD) zu Studienbeginn / Ende NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension) NN9068-3912 (DUAL II) NN9068-3952 (DUAL V)	8,3 (0,9) / 6,4 (1,0) 8,7 (0,7) / 6,9 (1,0) 8,4 (0,9) / 6,6 (0,9)	8,3 (1,0) / 6,9 (1,1) 8,8 (0,7) / 8,0 (1,2)	8,2 (0,9) / 7,1 (0,9)	7,22 ^b
BMI (kg/m²) Mittelwert (SD) zu Studienbeginn NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension) NN9068-3912 (DUAL II) NN9068-3952 (DUAL V)	31,2 (5,2) 33,6 (5,7) 31,7 (4,4)	31,2 (5,3) 33,8 (5,6)	31,7 (4,5)	31,15 ^b

^a: Anzahl der Patienten, für die im Evaluationsbericht Angaben zum Geschlecht/Alter vorlagen.

^b: Aus den getrennt für männliche und weibliche Teilnehmer des DMP berichteten Daten wurde aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit ein Mittelwert gebildet.

BMI: Body Mass Index; DMP: Disease Management Programm; DUAL: DUAL Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGlar: Insulin glargin; m: männlich; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Die Patienten der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien waren bezüglich Geschlechterverteilung und BMI vergleichbar mit Patienten des DMP. Im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern wurden geringfügige Unterschiede bezüglich des HbA_{1c}-Wertes und des Alters beobachtet.

Der im Vergleich zu den DMP-Teilnehmern höhere HbA_{1c}-Wert der Teilnehmer der eingeschlossenen Studien ist auf das prädefinierte Einschlusskriterium der unzureichenden Blutzuckerkontrolle der Studien zurückzuführen (NN9068-3697 (DUAL I) und NN9068-3652 (DUAL V): $7,0\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$; NN9068-3912 (DUAL II): $7,5\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$). Die HbA_{1c}-Werte zu Studienende liegen leicht unter dem HbA_{1c}-Durchschnittswert des DMP. Bei einem Vergleich der HbA_{1c}-Werte aus den DUAL-Studien mit denjenigen der Patienten des DMP ist zu berücksichtigen, dass in derartigen Studien nur Patienten eingeschlossen werden, die mit ihrer derzeitigen Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen können. Im Verlauf der Studien werden die durchschnittlichen HbA_{1c}-Werte der Patienten derart reduziert, dass sie sich an die durchschnittlichen HbA_{1c}-Werte der DMP-Teilnehmer annähern und diese im weiteren Verlauf der Studie sogar unterschreiten. Letzteres ist wiederum mit der blutzuckersenkenden Wirkung der Studienmedikation und dem stark kontrollierten Umfeld der klinischen Studien zu erklären.

In der Gesamtsicht sind die HbA_{1c}-Werte zwischen den Teilnehmern der DUAL-Studien und denjenigen des DMP vergleichbar. Zudem liegen zu Hypoglykämie-Endpunkten Ergebnisse vor, die um den HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn adjustiert wurden. Diese zeigen im Vergleich zu den nicht adjustierten Ergebnissen keine relevanten Unterschiede. Die Unterschiede zwischen den DUAL-Studien und dem DMP bezüglich der HbA_{1c}-Werte sind daher für die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ohne Bedeutung.

Die Bedeutung des Unterschieds zwischen den DMP-Teilnehmern und den Teilnehmern der DUAL-Studien bzgl. des Alters für die Übertragbarkeit der Ergebnisse der DUAL-Studien auf den deutschen Versorgungskontext kann anhand der Ergebnisse der Subgruppenanalysen bewertet werden. Bei allen betrachteten patientenrelevanten Endpunkten (mit Ausnahme des Summenscore „Körperliches Wohlbefinden“ des SF-36) in allen betrachteten DUAL-Studien wurde bei keinem Endpunkt für das Subgruppenmerkmal „Alter“ ein Beleg für eine Effektmodifikation festgestellt. Lediglich bei einigen wenigen Endpunkten in den einzelnen Studien könnte das Subgruppenmerkmal „Alter“ als Hinweis auf eine Effektmodifikation eingestuft werden (für Details siehe Tabelle 4-85, Tabelle 4-86, Tabelle 4-87, Tabelle 4-88, Tabelle 4-89, Tabelle 4-90).

Aus den o. g. Gründen können die Ergebnisse der Gesamtpopulation der drei eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Die Vorteile von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu den Insulinanaloga Insulin degludec und Insulin glargin sind somit ebenfalls für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 uneingeschränkt zu erwarten.

4.4.2.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß im Teilanwendungsgebiet A1

Die Patientenpopulation im Teilanwendungsgebiet A1 umfasst Patienten, bei denen eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht.

Den Ergebnissen im Teilanwendungsgebiet A1 liegt eine direkt vergleichende RCT (inkl. 52-wöchiger Extensionphase) der Evidenzklasse Ib in Form der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension) zugrunde.

NN9068-3697 (DUAL I) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multi-zentrische, multinationale, Treat-to-target-Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von IDegLira bei mit 1-2 OAD (entweder Metformin oder Metformin + Pioglitazon, bei stabiler Tagesdosis) vorbehandelten erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle ($7,0\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$) und einem $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$ untersucht wurden. Diese Studie wurde von der EMA gefordert mit dem Ziel, die Einzelkomponenten Insulin degludec und Liraglutid mit der Fixkombination zu vergleichen. Primäres Zielkriterium der Studie war daher der Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid bzgl. Blutzuckerkontrolle. Für Insulin degludec/Liraglutid potenziell relevante unerwünschte Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten EAC adjudiziert (siehe hierzu Abschnitt „MESI“ unter Abschnitt 4.2.5.2, S.57).

Nach 26 Wochen Behandlung konnten die Patienten an einer ebenfalls 26-wöchigen Extensionphase der Studie teilnehmen. Die Dosierung bzw. das Dosierungsschema der zuvor zugeteilten Therapien wurde unverändert fortgesetzt. Von denjenigen Patienten, die ursprünglich in die DUAL I-Studie randomisiert wurden, nahmen ca. 80 % an der Extensionstudie teil und ca. 75 % haben diese beendet (siehe Tabelle 4-M).

Im Folgenden werden in Tabelle 4-T die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet A1 zusammengefasst.

Tabelle 4-T: Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A1

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
<u>Mortalität</u>		
Gesamtmortalität	0,1 % vs. 0,0 %	0,2 % vs. 0,0 %
<u>Morbidität</u>		
„Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)(RR)	0,17 [0,02; 1,61]	0,49 [0,16; 1,50]
Störungen der Nierenfunktion (RR)	0,39 [0,11; 1,44]	0,33 [0,13; 0,79]
Änderung des HbA _{1c} -Wertes		
<ul style="list-style-type: none"> adjustierte MWD Odds Ratio einen HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> -0,47 [-0,58; -0,36]; p < 0,0001 2,38 [1,78; 3,18]; p < 0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> -0,46 [-0,57; -0,34]; p < 0,0001 2,35 [1,77; 3,13]; p < 0,0001
<u>Nebenwirkungen</u>		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt		
Rate Ratio	0,69 [0,54; 0,89]; p = 0,0041	0,63 [0,50; 0,80]; p = 0,0001
RR	0,83 [0,71; 0,97]	0,79 [0,69; 0,90]
adjustiertes RR	0,82 [0,70; 0,96]	0,79 [0,70; 0,90]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich		
Rate Ratio	0,87 [0,52; 1,46]; p = 0,5963	0,68 [0,44; 1,06]; p = 0,0912
RR	0,76 [0,50; 1,15]	0,65 [0,47; 0,90]

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
adjustiertes RR	0,75 [0,50; 1,13]	0,65 [0,47; 0,90]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber		
Rate Ratio	0,68 [0,52; 0,87]; p = 0,0027	0,63 [0,50; 0,80]; p = 0,0001
RR	0,81 [0,69; 0,96]	0,79 [0,69; 0,90]
adjustiertes RR	0,81 [0,69; 0,96]	0,79 [0,69; 0,90]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-messwert < 3,1 mmol/l) - gesamt		
Rate Ratio	0,63 [0,46; 0,88]; p = 0,0060	0,62 [0,46; 0,83]; p = 0,0016
RR	0,70 [0,56; 0,88]	0,66 [0,55; 0,79]
adjustiertes RR	0,69 [0,55; 0,86]	0,66 [0,54; 0,79]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-messwert < 3,1 mmol/l) - nächtlich		
Rate Ratio	0,84 [0,41; 1,73]; p = 0,6433	0,63 [0,35; 1,14]; p = 0,1270
RR	0,75 [0,42; 1,35]	0,60 [0,39; 0,94]
adjustiertes RR	0,74 [0,41; 1,32]	0,60 [0,38; 0,94]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-messwert < 3,1 mmol/l) - tagsüber		
Rate Ratio	0,62 [0,44; 0,86]; p = 0,0040	0,62 [0,46; 0,83]; p = 0,0016
RR	0,69 [0,55; 0,87]	0,66 [0,54; 0,80]
adjustiertes RR	0,68 [0,54; 0,86]	0,66 [0,54; 0,80]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Schwere Hypoglykämien - gesamt		
Rate Ratio	0,51 [0,07; 3,62]; p = 0,4998	0,77 [0,13; 4,61]; p = 0,7752
RR	0,50 [0,07; 3,51]	0,76 [0,13; 4,52]
adjustiertes RR	n.b.	0,76 [0,13; 4,53]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira:	Vorteil für IDegLira:

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
	<ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringerer Ereignisrate 	<ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringerer Ereignisrate
Änderung des Körpergewichts (adjustierte MWD)	-2,22 [-2,64; -1,80]; p < 0,0001	-2,80 [-3,34; -2,27]; p < 0,0001
HbA_{1c}-Responder (< 7,0 %) ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme (OR)	3,27 [2,34; 4,57]; p < 0,0001	3,39 [2,35; 4,88]; p < 0,0001
UE gesamt (RR)	1,04 [0,95; 1,14]	0,99 [0,93; 1,07]
SUE gesamt (RR)	1,19 [0,53; 2,70]	0,86 [0,51; 1,42]
Therapieabbruch aufgrund UE (RR)	0,56 [0,22; 1,44]	0,76 [0,33; 1,74]
UE von besonderem Interesse (Pankreatitis)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,0 %
UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,2 %
UE von besonderem Interesse (Dehydrierung)	0,2 % vs. 0,2 %	0,2 % vs. 0,5 %
UE von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie) (RR)	3,47 [0,43; 28,04]	2,31 [0,50; 10,56]
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Verlängerung des Überlebens

Gesamtmortalität

Bei insgesamt sehr geringen Ereignisraten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich der Gesamtmortalität. Für diesen Endpunkt ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec belegt.

Verbesserung des Gesundheitszustands

Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)

Bei insgesamt sehr geringen Ereignisraten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse. Für diesen Endpunkt ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec belegt.

Störungen der Nierenfunktion

Bei insgesamt sehr geringen Ereignisraten zeigte sich nach 52 Wochen Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bezüglich Störungen der Nierenfunktion. Ein Zusammenhang der dokumentierten Nierenfunktionsstörungen mit der Behandlung wurde als unwahrscheinlich betrachtet. Aus diesen beiden Gründen wird für diesen Endpunkt **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Es zeigte sich eine statistisch signifikant und klinisch bedeutsam stärkere HbA_{1c}-Senkung unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec. Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid hatten eine 2-mal höhere Chance, das Therapieziel bezüglich HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen, als Patienten unter Insulin degludec. Dieser Zielwert von < 7 % ist im Einklang mit den von der NVL empfohlenen individuellen Therapiezielen [20]. Für den Endpunkt zeigt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec.

Verringerung von Nebenwirkungen

Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt/nächtlich/tagsüber

Es traten statistisch signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec auf. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Aufgrund der herausragenden Bedeutung der Vermeidung von Hypoglykämien (siehe Abschnitt 4.4.2 sowie Modul 3, Abschnitt 3.2.2.2) ergibt sich ein **beträchtlicher**

Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bezüglich dieser Endpunkte.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition ist zu berücksichtigen, dass diese auch schwere Hypoglykämien beinhalten (zur Definition siehe Tabelle 4-H). Allerdings wirkt sich dieser Effekt auf beide Studienarme gleichermaßen aus und in den betrachteten Studien traten grundsätzlich kaum schwere Hypoglykämien auf. Des Weiteren sind die Ergebnisse der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studiendefinition mit den Ergebnissen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien, in die keine schweren Hypoglykämien einbezogen sind, vergleichbar. Es ist daher von keiner relevanten Verzerrung der Ergebnisse für „bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition“ aufgrund der eingeschlossenen schweren Hypoglykämien auszugehen.

Gemeinsame Betrachtung von bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition mit langfristiger Blutzuckersenkung

Die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Insulin degludec/Liraglutid war im Vergleich zu Insulin degludec statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Gleichzeitig traten unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec statistisch signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition gesamt, tagsüber und nächtlich auf. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens in Form einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Bei gemeinsamer Betrachtung ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen**, da der Vorteil von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec für die beiden betrachteten Kriterien (HbA_{1c}-Senkung und das Auftreten von Hypoglykämien) zu verzeichnen ist.

Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt/nächtlich/tagsüber

Die hier verwendete Operationalisierung für den Endpunkt nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglucosekwert < 3,1 mmol/l + Symptome) stellt eine in hohem Maße valide Definition dar, die den Vorgaben von IQWiG und G-BA an diesbezügliche Operationalisierungen entspricht (siehe hierzu Abschnitt 4.4.1).

Es traten statistisch signifikant weniger nicht schwere bestätigte Hypoglykämien unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec auf. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens in Form einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Aufgrund der herausragenden Bedeutung der Vermeidung von Hypoglykämien (siehe Abschnitt 4.4.2 sowie Modul 3, Abschnitt 3.2.2.2) ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bezüglich dieser Endpunkte.

Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren bestätigten Hypoglykämien mit langfristiger Blutzuckersenkung

Die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Insulin degludec/Liraglutid war im Vergleich zu Insulin degludec statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Gleichzeitig traten unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec statistisch signifikant weniger nicht schwere bestätigte Hypoglykämien gesamt, tagsüber und nächtlich auf. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Bei gemeinsamer Betrachtung ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen**, da der Vorteil von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec für die beiden betrachteten Kriterien (HbA_{1c}-Senkung und das Auftreten von Hypoglykämien) zu verzeichnen ist.

Schwere Hypoglykämien - gesamt

Es zeigten sich bei insgesamt geringen Ereignisraten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich schwerer Hypoglykämien. Für diesen Endpunkt ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec belegt.

Gemeinsame Betrachtung von schweren Hypoglykämien mit langfristiger Blutzuckersenkung

Die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Insulin degludec/Liraglutid war im Vergleich zu Insulin degludec statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Gleichzeitig war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec vergleichbar gering. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen dar. Bei gemeinsamer Betrachtung von schweren Hypoglykämien mit langfristiger Blutzuckersenkung ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bezüglich dieses Endpunkts.

Änderung des Körpergewichts

Es zeigte sich eine Gewichtsabnahme unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber einer Therapie mit Insulin degludec. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein **geringer Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec.

HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme

Unter Insulin degludec/Liraglutid erreichten im Vergleich zu Insulin degludec statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne dass bestätigte Hypoglykämien oder eine Gewichtszunahme auftraten. Die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten

haben im Vergleich zu den mit Insulin degludec behandelten Patienten eine 3-fach höhere Chance, ihre individuellen therapeutischen Ziele nach NVL bzgl. einer ausreichenden Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu erreichen. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Für diesen Endpunkt zeigt sich, unter Berücksichtigung des beträchtlichen Zusatznutzens durch die alleinige Vermeidung von Hypoglykämien, ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec.

Unerwünschte Ereignisse (gesamt), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt), Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis, Erkrankungen der Schilddrüse, Dehydrierung, diabetische Retinopathie)

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich der oben genannten Endpunkte bezüglich unerwünschter Ereignisse. Für diese Endpunkte ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec belegt.

Alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten für alle Patientensubgruppen gleichermaßen.

Die Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit sind in Tabelle 4-U zusammengefasst.

Tabelle 4-U: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Teilanwendungsgebiet A1

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<u>Mortalität</u>		
Gesamtmortalität	kein Zusatznutzen	n.a.
<u>Morbidität</u>		
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)	kein Zusatznutzen	n.a.
Störungen der Nierenfunktion	kein Zusatznutzen	n.a.
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
<u>Nebenwirkungen</u>		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt/nächtlich/tagsüber	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung bestätigter Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition (gesamt/nächtlich/tagsüber) mit langfristiger Blutzuckersenkung	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt/nächtlich/tagsüber	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung nicht schwerer bestätigte Hypoglykämien (gesamt/nächtlich/tagsüber) mit langfristiger Blutzuckersenkung	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Schwere Hypoglykämien - gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
Gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien mit langfristiger Blutzuckersenkung	geringer Zusatznutzen	Hinweis
Änderung des Körpergewichts	geringer Zusatznutzen	Hinweis
HbA _{1c} -Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
UE gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
SUE gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
Therapieabbruch aufgrund UE	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (Pancreatitis)	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse)	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (Dehydrierung)	kein Zusatznutzen	n.a.

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
UE von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)	kein Zusatznutzen	n.a.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A1 wurden die Ergebnisse der Studie NN9068-3697 (DUAL I) bzw. NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension) herangezogen. Die Studiendauer, inklusive Extensionphase, betrug 52 Wochen. In dieser Studie zeigte sich eine statistisch signifikant und klinisch bedeutsam stärkere HbA_{1c}-Senkung unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec. Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid hatten eine 2-mal höhere Chance, das Therapieziel bezüglich HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen, als Patienten unter Insulin degludec. Dieser Zielwert von < 7 % ist im Einklang mit den von der NVL empfohlen individuellen Therapiezielen. Für den Endpunkt zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec.

Gleichzeitig traten weniger hypoglykämische Ereignisse für alle untersuchten Hypoglykämie-Definitionen und -arten (mit Ausnahme schwerer Hypoglykämien, die bei geringen Ereignisraten keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten) unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec auf. Bei gemeinsamer Betrachtung von Hypoglykämien mit der langfristigen Blutzuckersenkung zeigte sich für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec für alle betrachteten Hypoglykämie-Definitionen und -arten ein Zusatznutzen. Das Ausmaß des Zusatznutzens war für diese Endpunkte gering bis beträchtlich, wobei bei einem Großteil der betrachteten Endpunkte der Zusatznutzen als beträchtlich einzustufen war.

Patienten, die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelt wurden, konnten ihr Körpergewicht im Vergleich zu den mit Insulin degludec behandelten Patienten reduzieren. Der Zusatznutzen für diesen Endpunkt wurde als gering eingestuft.

In der betrachteten Studie wurde kein erhöhtes Risiko unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bezüglich Mortalität, kardiovaskulärer Sicherheit, Nierenfunktionsstörungen und unerwünschter Ereignisse festgestellt.

Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor. Zu den Einzelsubstanzen Insulin degludec und Liraglutid werden zur Zeit die Outcomestudien DEVOTE (Degludec cardiovascular outcomes trial) [99] und LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results) [100] durchgeführt, die das kardiovaskuläre Risiko untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studien waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec von einer klinisch bedeutsam stärkeren Blutzuckerreduktion und einer deutlich höheren Responderrate (78 % mit

einem HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 %). Diese klinisch relevante Blutzuckerreduktion geht mit einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen in Form von weniger Hypoglykämien (für alle untersuchten Hypoglykämie-Definitionen und -arten (mit Ausnahme schwerer Hypoglykämien, die gleich selten auftraten)) sowie einer Reduktion des Körpergewichts einher. Die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten haben im Vergleich zu den mit Insulin degludec behandelten Patienten eine 3-fach höhere Chance, ihre individuellen therapeutischen Ziele bzgl. einer ausreichenden Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu erreichen und profitieren damit von einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

4.4.2.3 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß im Teilanwendungsgebiet A2

Die Patientenpopulation im Teilanwendungsgebiet A2 umfasst Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus einem Basalinsulin und OAD zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht.

Den Ergebnissen im Teilanwendungsgebiet A2 liegen zwei direkt vergleichende RCT der Evidenzklasse Ib in Form der Studien NN9068-3912 (DUAL II) und NN9068-3982 (DUAL V) zugrunde.

NN9068-3912 (DUAL II) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multi-zentrische, multinationale, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von IDegLira bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ($7,5\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$) und einem BMI ≥ 27 kg/m² untersucht wurden. Die Patienten wurden mindestens 90 Tage vor dem Screening mit Basalinsulin²⁰ z. B. Insulin glargin, Insulin detemir, NPH-Insulin in Kombination mit

- Metformin (≥ 1.500 mg oder maximal verträgliche Dosierung) oder
- Metformin (≥ 1.500 mg oder maximal verträgliche Dosierung) + SU (\geq Hälfte der maximal zugelassenen Dosierung gemäß lokaler Zulassung) oder
- Metformin (≥ 1.500 mg oder maximal verträgliche Dosierung) + Glinide (\geq Hälfte der maximal zugelassenen Dosierung gemäß lokaler Zulassung)

behandelt. Primäres Zielkriterium der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bzgl. Blutzuckerkontrolle. Für Insulin

²⁰ Die Gesamttagesdosierung von Insulin lag bei 20-40 Einheiten. Individuelle Abweichungen in Höhe von $\pm 10\%$ im Zeitraum von 90 Tagen vor dem Screening waren akzeptabel.

degludec/Liraglutid potenziell relevante unerwünschte Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten EAC adjudiziert (siehe hierzu Abschnitt „MESI“ unter Abschnitt 4.2.5.2, S.57).

NN9068-3952 (DUAL V) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, multinationale, Treat-to-target-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin (beide in Kombination mit Metformin) bei mit Insulin glargin vorbehandelten erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichenden Blutzuckerkontrolle ($7,0 \% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0 \%$) und einem BMI $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ untersucht wurden. Primäres Zielkriterium der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin glargin bzgl. Blutzuckerkontrolle. Für Insulin degludec/Liraglutid potenziell relevante unerwünschte Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten EAC adjudiziert (siehe hierzu Abschnitt „MESI“ unter Abschnitt 4.2.5.2, S.57).

Im Folgenden werden in Tabelle 4-V die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet A2 zusammengefasst.

Tabelle 4-V: Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilanwendungsgebiet A2

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
<u>Mortalität</u>		
Gesamtmortalität	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,4 %
<u>Morbidität</u>		
„Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)(RR)	0,50 [0,05; 5,47]	0,33 [0,03; 3,18]
Störungen der Nierenfunktion (RR)	3,28 [0,67; 15,97]	n.b.
Änderung des HbA_{1c}-Wertes		
<ul style="list-style-type: none"> • adjustierte MWD • Odds Ratio einen HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> • -1,05 [-1,25; -0,84]; p < 0,0001 • 5,44 [3,42; 8,66]; p < 0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> • -0,59 [-0,74; -0,45]; p < 0,001 • 3,45 [2,36; 5,05]; p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität mittels SF-36 - Domäne psychisches Wohlbefinden		
Summenscore psychisches Wohlbefinden (adjustierte MWD)	---	-0,1 [-1,5; 1,3]; p = 0,928
Subscore Vitalität (adjustierte MWD)	---	0,4 [-0,8; 1,7]; p = 0,498
Subscore soziale Funktionsfähigkeit (adjustierte MWD)	---	0,4 [-0,9; 1,8]; p = 0,546
Subscore emotionale Rollenfunktion (adjustierte MWD)	---	0,9 [-0,7; 2,6]; p = 0,250
Subscore psychische Gesundheit (adjustierte MWD)	---	-0,0 [-1,5; 1,4]; p = 0,949
Lebensqualität mittels SF-36 - Domäne körperliches Wohlbefinden		
Summenscore körperliches Wohlbefinden (adjustierte MWD)	---	1,9 [0,8; 3,1] ; p < 0,001
Subscore körperliche Funktionsfähigkeit (adjustierte MWD)	---	1,4 [0,0; 2,7]; p = 0,045
Subscore körperliche Rollenfunktion (adjustierte MWD)	---	1,3 [-0,0; 2,6]; p = 0,051
Subscore körperliche Schmerzen (adjustierte MWD)	---	2,0 [0,4; 3,6]; p = 0,012

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

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
Subscore allgemeine Gesundheit (adjustierte MWD)	---	1,7 [0,4; 2,9]; p = 0,008
Lebensqualität mittels TRIM-D		
Gesamtscore TRIM-D Total (adjustierte MWD)	---	2,8 [0,9; 4,7]; p = 0,003
Belastung durch die Therapie (adjustierte MWD)	---	3,7 [0,7; 6,8]; p = 0,017
Tägliches Leben (adjustierte MWD)	---	1,3 [-1,3; 4,0]; p = 0,332
Diabetes Management (adjustierte MWD)	---	7,2 [4,2; 10,2]; p < 0,001
Compliance (adjustierte MWD)	---	1,1 [-1,2; 3,5]; p = 0,342
Psychologische Gesundheit (adjustierte MWD)	---	1,5 [-0,7; 3,6]; p = 0,176
<u>Nebenwirkungen</u>		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt		
Rate Ratio	0,66 [0,39; 1,13]; p = 0,1330	0,43 [0,30; 0,61]; p < 0,0001
RR	1,02 [0,73; 1,43]	0,59 [0,48; 0,73]
adjustiertes RR	1,00 [0,72; 1,40]	0,59 [0,47; 0,73]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich		
Rate Ratio	0,81 [0,35; 1,90]; p = 0,6311	0,17 [0,10; 0,31]; p < 0,0001
RR	0,77 [0,38; 1,55]	0,27 [0,16; 0,44]
adjustiertes RR	0,75 [0,37; 1,51]	0,26 [0,16; 0,44]

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber		
Rate Ratio	0,65 [0,37; 1,14]; p = 0,1335	0,52 [0,36; 0,75]; p = 0,0005
RR	0,97 [0,68; 1,39]	0,63 [0,50; 0,79]
adjustiertes RR	0,96 [0,67; 1,37]	0,63 [0,50; 0,79]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-messwert < 3,1 mmol/l) - gesamt		
Rate Ratio	0,84 [0,44; 1,61]; p = 0,6054	0,40 [0,27; 0,60]; p < 0,0001
RR	0,92 [0,58; 1,45]	0,55 [0,42; 0,71]
adjustiertes RR	0,90 [0,57; 1,41]	0,54 [0,42; 0,70]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzucker-		

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
messwert < 3,1 mmol/l) - nächtlich		
Rate Ratio	0,95 [0,31; 2,89]; p = 0,9321	0,16 [0,09; 0,30]; p < 0,0001
RR	1,10 [0,45; 2,70]	0,24 [0,14; 0,42]
adjustiertes RR	n.b.	n.b.
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzuckermesswert < 3,1 mmol/l) - tagsüber		
Rate Ratio	0,82 [0,41; 1,62]; p = 0,5705	0,50 [0,33; 0,78]; p = 0,0019
RR	0,87 [0,53; 1,42]	0,58 [0,43; 0,76]
adjustiertes RR	0,85 [0,52; 1,39]	0,56 [0,42; 0,75]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Schwere Hypoglykämien - gesamt	0,5 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,4 %
Rate Ratio	---	---
adjustierte Rate Ratio	---	---
RR	---	1,00 [1,00; 1,01]
adjustiertes RR	---	---

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

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringerer Ereignisrate 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringerer Ereignisrate
Änderung des Körpergewichts (adjustierte MWD)	-2,51 [-3,21; -1,82]; p < 0,0001	-3,20 [-3,77; -2,64]; p < 0,001
HbA_{1c}-Responder (< 7,0 %) ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme (OR)	6,98 [3,76; 12,97]; p < 0,0001	6,54 [3,95; 10,82]; p < 0,0001
UE gesamt (RR)	0,95 [0,82; 1,09]	1,14 [0,99; 1,31]
SUE gesamt (RR)	0,65 [0,26; 1,64]	0,56 [0,19; 1,64]
Therapieabbruch aufgrund UE (RR)	0,35 [0,04; 3,37]	7,03 [0,87; 56,72]
UE von besonderem Interesse (Pankreatitis)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,0 %
UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,0 %
UE von besonderem Interesse (Dehydrierung)	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,0 %
UE von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie) (RR)	1,17 [0,17; 8,25]	0,14 [0,02; 1,16]
DUAL: DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Verlängerung des Überlebens

Gesamtmortalität

Bei insgesamt sehr geringen Ereignisraten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bzw. Insulin glargin bezüglich der Gesamtmortalität. Für diesen Endpunkt ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin belegt.

Verbesserung des Gesundheitszustands

Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)

Bei insgesamt sehr geringen Ereignisraten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bzw. Insulin glargin bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse. Für diesen Endpunkt ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin belegt.

Störungen der Nierenfunktion

Bei insgesamt sehr geringen Ereignisraten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bzw. Insulin glargin bezüglich Störungen der Nierenfunktion. Für diesen Endpunkt ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin belegt.

Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Es zeigte sich eine statistisch signifikant und klinisch bedeutsam stärkere HbA_{1c}-Senkung unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin. Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid hatten eine 3,5- bis 5-mal höhere Chance, das Therapieziel bezüglich HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen, als Patienten unter Insulin degludec bzw. Insulin glargin. Dieser Zielwert von < 7 % ist im Einklang mit den von der NVL empfohlenen individuellen Therapiezielen [20]. Für den Endpunkt zeigt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec.

Verbesserung der Lebensqualität

Lebensqualität mittels SF-36

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin glargin bezüglich der folgenden Scores des SF-36: Domäne „Körperliches Wohlbefinden“, Subscores „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheit“. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität dar. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein **geringer Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin.

Lebensqualität mittels TRIM-D

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin glargin bezüglich der folgenden Scores des TRIM-D: „Gesamtscore TRIM-D Total“, Domänen „Belastung durch die Therapie“ und „Diabetes Management“. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität dar. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein **geringer Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin.

Verringerung von Nebenwirkungen

Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt/nächtlich/tagsüber

Es traten statistisch signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition gesamt, nächtlich und tagsüber unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin glargin auf (Studie NN9068-3952 (DUAL V)). In der Studie NN9068-3912 (DUAL II) zeigte sich eine diesbezügliche Tendenz zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Da die diesbezüglichen Ergebnisse der Studie NN9068-3912 (DUAL II) keine statistische Signifikanz erreichten, in der Studie NN9068-3952 (DUAL V) jedoch hoch signifikant ausfielen, ergibt sich ein Hinweis für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin bezüglich dieser Endpunkte. Diese Bewertung begründet sich durch die herausragende Bedeutung der Vermeidung von Hypoglykämien (siehe Abschnitt 4.4.2 sowie Modul 3, Abschnitt 3.2.2.2).

Bei der Interpretation der Ergebnisse der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition ist zu berücksichtigen, dass diese auch schwere Hypoglykämien beinhalten (zur Definition siehe Tabelle 4-H). Allerdings wirkt sich dieser Effekt auf beide Studienarme gleichermaßen aus und in den betrachteten Studien traten grundsätzlich kaum schwere Hypoglykämien auf. Des Weiteren sind die Ergebnisse der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studiendefinition mit den Ergebnissen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien, in die keine schweren Hypoglykämien einbezogen sind, vergleichbar. Es ist daher von keiner relevanten Verzerrung der Ergebnisse für „bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition“ aufgrund der eingeschlossenen schweren Hypoglykämien auszugehen.

Gemeinsame Betrachtung von bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition mit langfristiger Blutzuckersenkung

Die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Insulin degludec/Liraglutid war im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Gleichzeitig traten unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin glargin statistisch signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition gesamt, tagsüber und nächtlich

auf. Im Vergleich zu Insulin degludec zeigte sich eine diesbezügliche Tendenz zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid. (siehe vorheriger Abschnitt „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt/nächtlich/tagsüber“). Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens in Form einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Bei gemeinsamer Betrachtung ergibt sich ein Hinweis für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**, da der Vorteil von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin glargin bzw. Insulin degludec für die beiden betrachteten Kriterien (HbA_{1c}-Senkung und das Auftreten von Hypoglykämien) zu verzeichnen ist.

Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt/nächtlich/tagsüber

Die hier verwendete Operationalisierung für den Endpunkt nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglucosewert < 3,1 mmol/l + Symptome) stellt eine in hohem Maße valide Definition dar, die den Vorgaben von IQWiG und G-BA an diesbezügliche Operationalisierungen entspricht (siehe hierzu Abschnitt 4.4.1).

Es traten statistisch signifikant weniger nicht schwere bestätigte Hypoglykämien gesamt, nächtlich und tagsüber unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin glargin auf (Studie NN9068-3952 (DUAL V)). In der Studie NN9068-3912 (DUAL II) zeigte sich eine diesbezügliche Tendenz zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens in Form einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Da die diesbezüglichen Ergebnisse der Studie NN9068-3912 (DUAL II) keine statistische Signifikanz erreichten, in der Studie NN9068-3952 (DUAL V) jedoch hoch signifikant ausfielen, ergibt sich ein Hinweis für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin bezüglich dieser Endpunkte. Diese Bewertung begründet sich durch die herausragende Bedeutung der Vermeidung von Hypoglykämien (siehe Abschnitt 4.4.2 sowie Modul 3, Abschnitt 3.2.2.2).

Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren bestätigten Hypoglykämien mit langfristiger Blutzuckersenkung

Die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Insulin degludec/Liraglutid war im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Gleichzeitig traten unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin glargin statistisch signifikant weniger nicht schwere bestätigte Hypoglykämien gesamt, tagsüber und nächtlich auf. Im Vergleich zu Insulin degludec zeigte sich diesbezügliche Tendenz zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid (siehe vorheriger Abschnitt „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien“). Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens in Form einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Bei gemeinsamer Betrachtung ergibt sich ein Hinweis für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**, da der Vorteil von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich

zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin für die beiden betrachteten Kriterien (HbA_{1c}-Senkung und das Auftreten von Hypoglykämien) zu verzeichnen ist.

Schwere Hypoglykämien - gesamt

Es zeigten sich bei insgesamt geringen Ereignisraten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bezüglich schwerer Hypoglykämien. Für diesen Endpunkt ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin belegt.

Gemeinsame Betrachtung von schweren Hypoglykämien mit langfristiger Blutzuckersenkung

Die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Insulin degludec/Liraglutid war im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Gleichzeitig war der Anteil Patienten mit Hypoglykämien unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin vergleichbar gering. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens in Form einer Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen dar. Bei gemeinsamer Betrachtung von schweren Hypoglykämien mit langfristiger Blutzuckersenkung ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin bezüglich dieses Endpunkts.

Änderung des Körpergewichts

Es zeigte sich eine Gewichtsabnahme unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber einer Therapie mit Insulin degludec und Insulin glargin. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens in Form einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein **geringer Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin.

HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme

Unter Insulin degludec/Liraglutid erreichten im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin statistisch signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 %, ohne dass bestätigte Hypoglykämien oder eine Gewichtszunahme auftraten. Die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten haben im Vergleich zu den mit Insulin degludec bzw. Insulin glargin behandelten Patienten eine 6-bis 7-fach höhere Chance, ihre individuellen therapeutischen Ziele nach NVL bzgl. einer ausreichenden Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu erreichen. Dies stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens in Form einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Für diesen Endpunkt zeigt sich, unter Berücksichtigung des beträchtlichen Zusatznutzens durch die alleinige Vermeidung von Hypoglykämien, ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin.

Unerwünschte Ereignisse (gesamt), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt), Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Pankreatitis, Erkrankungen der Schilddrüse, Dehydrierung, diabetische Retinopathie)

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec bzw. Insulin glargin bezüglich der oben genannten Endpunkte bezüglich unerwünschter Ereignisse. Für diese Endpunkte ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin belegt.

Alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten für alle Patientensubgruppen gleichermaßen.

Die Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit sind in Tabelle 4-W zusammengefasst.

Tabelle 4-W: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Teilanwendungsgebiet A2

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<u>Mortalität</u>		
Gesamtmortalität	kein Zusatznutzen	n.a.
<u>Morbidität</u>		
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)	kein Zusatznutzen	n.a.
Störungen der Nierenfunktion	kein Zusatznutzen	n.a.
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
<u>Lebensqualität</u>		
Lebensqualität mittels SF-36	geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Lebensqualität mittels TRIM-D	geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
<u>Nebenwirkungen</u>		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt/nächtlich/tagsüber	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung bestätigter Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition (gesamt/nächtlich/tagsüber) mit langfristiger Blutzuckersenkung	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt/nächtlich/tagsüber	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung nicht schwerer bestätigte Hypoglykämien (gesamt/nächtlich/tagsüber) mit langfristiger Blutzuckersenkung	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Schwere Hypoglykämien - gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
Gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien mit langfristiger Blutzuckersenkung	geringer Zusatznutzen	Hinweis
Änderung des Körpergewichts	geringer Zusatznutzen	Hinweis
HbA _{1c} -Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
UE gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
SUE gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
Therapieabbruch aufgrund UE	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (Pancreatitis)	kein Zusatznutzen	n.a.

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse)	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (Dehydrierung)	kein Zusatznutzen	n.a.
UE von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)	kein Zusatznutzen	n.a.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A2 wurden die Ergebnisse der Studie NN9068-3912 (DUAL II) und NN9068-3652 (DUAL V) herangezogen. Die Studiendauer betrug jeweils 26 Wochen. In diesen Studien zeigte sich eine statistisch signifikant und klinisch bedeutsam stärkere HbA_{1c}-Senkung unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. gegenüber Insulin glargin. Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid hatten eine 3,5-5-mal höhere Chance, das Therapieziel bezüglich HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen, als Patienten unter Insulin glargin bzw. Insulin degludec. Dieser Zielwert von < 7 % ist im Einklang mit den von der NVL empfohlen individuellen Therapiezielen. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin bzw. Insulin degludec.

Gleichzeitig traten weniger hypoglykämische Ereignisse für alle untersuchten Hypoglykämie-Definitionen und –arten (mit Ausnahme schwerer Hypoglykämien, die bei geringen Ereignisraten keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten) unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin auf. Im Vergleich zu Insulin degludec zeigte sich eine diesbezügliche Tendenz zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid. Bei gemeinsamer Betrachtung von Hypoglykämien mit der langfristigen Blutzuckersenkung zeigte sich für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin für alle betrachteten Hypoglykämie-Definitionen und –arten ein Zusatznutzen. Das Ausmaß des Zusatznutzens war für diese Endpunkte gering bis beträchtlich, wobei bei einem Großteil der betrachteten Endpunkte der Zusatznutzen als beträchtlich einzustufen war.

Patienten, die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelt wurden, konnten ihr Körpergewicht im Vergleich zu den mit Insulin degludec bzw. Insulin glargin behandelten Patienten reduzieren. Der Zusatznutzen für diesen Endpunkt wurde als gering eingestuft.

Unter Insulin degludec/Liraglutid zeigte sich im Vergleich zu Insulin glargin eine signifikant bessere Lebensqualität in der SF-36 Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ und den Subscores „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheit“. Darüber hinaus wurde unter Verwendung des krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-Fragebogens TRIM-D eine signifikante Verbesserung im Gesamtscore sowie hinsichtlich der Domänen „Diabetes Management“ und „Belastung der Patienten durch die Therapie“ festgestellt. Diese Verbesserung der Lebensqualität wird als geringer Zusatznutzen eingestuft.

In den betrachteten Studien wurde kein erhöhtes Risiko unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin bezüglich Mortalität, kardiovaskulärer Sicherheit, Nierenfunktionsstörungen und unerwünschter Ereignisse festgestellt.

Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor. Zu den Einzelsubstanzen Insulin degludec und Liraglutid werden zur Zeit die Outcomestudien DEVOTE (Degludec cardiovascular outcomes trial) [99] und LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results) [100] durchgeführt, die das kardiovaskuläre Risiko untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studien waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Patienten im Teilanwendungsgebiet A2 profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin von einer klinisch bedeutsam stärkeren Blutzuckerreduktion und einer deutlich höheren Responderrate (60 % bzw. 72 % mit einem HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 %). Diese klinisch relevante Blutzuckerreduktion geht mit einer verbesserten Lebensqualität, einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen in Form von weniger Hypoglykämien (für alle untersuchten Hypoglykämie-Definitionen und -arten (mit Ausnahme schwerer Hypoglykämien, die gleich selten auftraten)) sowie einer Reduktion des Körpergewichts einher. Die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten haben im Vergleich zu den mit Insulin glargin bzw. Insulin degludec behandelten Patienten eine 6-7-fach höhere Chance, ihre individuellen therapeutischen Ziele bzgl. einer ausreichenden Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu erreichen und profitieren damit von einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Mit Insulin degludec/Liraglutid steht eine wirksame Therapiealternative für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung, die aufgrund einer inadäquaten Blutzuckereinstellung eine Intensivierung ihrer bisherigen antidiabetischen Therapie benötigen. Durch die Eigenschaften von Insulin degludec/Liraglutid und der einfachen, einmal täglichen Verabreichung können die Barrieren für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle, nämlich die Angst vor Hypoglykämien, einer Gewichtszunahme und komplexen Therapieschemata, aus Patienten- und Arztperspektive effektiv abgebaut werden.

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 0 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 Zusatznut-

zens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-187: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A1	beträchtlich
Alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A2	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²). 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 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁴) 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

²¹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

In dieser Bewertung wurde die Änderung des HbA_{1c}-Wertes zur Beurteilung der Hypoglykämien herangezogen. Dieses Vorgehen entspricht der Empfehlung des G-BA beim Beratungsgespräch zu diesem Nutzenbewertungsverfahren [2].

Weiterhin wurde dargelegt, warum die Endpunkte „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“, „Änderung des Körpergewichts“ und „HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme“ als patientenrelevant zu betrachten sind (siehe Abschnitt 4.2.5.2)

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).

NN9068-3697 (DUAL I) bzw. (DUAL I, inkl. Extension)

- Studienbericht [11, 12]
- Studienregistereinträge [71-74]
- Publikation [81]

NN9068-3912 (DUAL II)

- Studienbericht [10]
- Studienregistereinträge [75-77]
- Publikation [82]

NN9068-3952 (DUAL V)

- Studienbericht [13]
- Studienregistereinträge [78-80]

Post-hoc Analysen

- Unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämien, Subgruppenanalysen [56]
- HbA_{1c}-Responder ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme [63]
- Zulassungskonforme OAD-Medikation im DUAL-Studienprogramm [87]

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. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Xultophy® (Stand: September 2014). 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-075. Insulin degludec/Liraglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus. 2014.
3. European Medicines Agency (EMA), Novo Nordisk. Korrespondenz mit der European Medicines Agency bezüglich Teilanwendungsgebiet A1 von Xultophy®. Data on file. 2015.
4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf. Aufgerufen am: 22.11.2013.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Albiglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-664/2014-12-23_Nutzenbewertung-IQWiG_Albiglutid.pdf. Aufgerufen am: 21.04.2015.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-505/2014-07-30_A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 04.12.2014.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 4.1 vom 28.11.2013. 2013. Adresse: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf. Aufgerufen am: 29.01.2014.
8. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Consort Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC medicine. 2010;8:18. Epub 2010/03/26.

9. 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. *Bmj*. 2010;340:c869. Epub 2010/03/25.
10. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN9068-3912 - DUAL II. 2013.
11. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN9068-3697 - DUAL I. 2013.
12. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN9068-3697 Extension - DUAL I. 2013.
13. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN9068-3952 - DUAL V. 2015.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Empagliflozin. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2169/2015-02-05_AM-RL-XII_Empagliflozin_2014-08-15-D-123.pdf. Aufgerufen am: 03.03.2015.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Sitagliptin. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 19.11.2013.
16. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*. 1994;43(8):960-7. Epub 1994/08/01.
17. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;298(10):1189-95. Epub 2007/09/13.
18. 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. *Bmj*. 2000;321(7258):405-12. Epub 2000/08/11.

19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet. 1998;352(9131):837-53.
20. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. 2014. Adresse: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11.pdf. Aufgerufen am: 16.01.2015.
21. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 1993;329(14):977-86. Epub 1993/09/30.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2009. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf. Aufgerufen am: 15.10.2013.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2005. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf. Aufgerufen am: 18.06.2014.
24. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Medical care. 1992;30(6):473-83. Epub 1992/06/11.
25. Nerenz DR, Repasky DP, Whitehouse FW, Kahkonen DM. Ongoing assessment of health status in patients with diabetes mellitus. Medical care. 1992;30(5 Suppl):MS112-24. Epub 1992/05/01.
26. Jacobson AM, de Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. Diabetes care. 1994;17(4):267-74. Epub 1994/04/01.

27. Brod M, Christensen T, Hammer M, Busk AK, Bushnell DM. Examining the ability to detect change using the TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device measures. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2011;20(9):1513-8. Epub 2011/03/23.
28. Brod M, Hammer M, Christensen T, Lessard S, Bushnell DM. Understanding and assessing the impact of treatment in diabetes: the Treatment-Related Impact Measures for Diabetes and Devices (TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device). Health and quality of life outcomes. 2009;7:83. Epub 2009/09/11.
29. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. Diabetes/metabolism research and reviews. 2003;19(3):232-40. Epub 2003/06/06.
30. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. Diabetes care. 1994;17(7):697-703. Epub 1994/07/01.
31. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Real-world patient-reported rates of non-severe hypoglycaemic events in Germany. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2014;122(3):167-72. Epub 2014/03/20.
32. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. Diabetologia. 2009;52(1):38-41. Epub 2008/09/23.
33. Fritsche A, Stefan N, Haring H, Gerich J, Stumvoll M. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. Annals of internal medicine. 2001;134(9 Pt 1):729-36. Epub 2001/05/01.
34. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? Diabetologia. 2009;52(1):31-4. Epub 2008/11/20.
35. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? Diabetologia. 2009;52(1):35-7. Epub 2008/11/20.
36. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. Diabetologia. 2002;45(7):937-48. Epub 2002/07/24.

37. Tsalikian E, Tamborlane W, Xing D, Becker DM, Mauras N, Fiallo-Scharer R, et al. Blunted counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(11):1954-9. Epub 2009/08/14.
38. Davis SN, Mann S, Briscoe VJ, Ertl AC, Tate DB. Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(3):701-9. Epub 2008/12/17.
39. Zammitt NN, Warren RE, Deary IJ, Frier BM. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes*. 2008;57(3):732-6. Epub 2007/11/28.
40. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(5):1845-59. Epub 2013/04/17.
41. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2003;9(6):530-43.
42. 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*. 2013.
43. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1992;9(6):536-41.
44. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of internal medicine*. 1999;246(3):299-307.
45. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-76. Epub 2008/11/27.

46. Bendtson I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Danish medical bulletin. 1995;42(3):269-84. Epub 1995/06/01.
47. Vervoort G, Goldschmidt HM, van Doorn LG. Nocturnal blood glucose profiles in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple (> or = 4) daily insulin injection regimens. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1996;13(9):794-9. Epub 1996/09/01.
48. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatric diabetes. 2009;10 Suppl 12:134-45.
49. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. Diabetes care. 2003;26(4):1153-7. Epub 2003/03/29.
50. Weber KK, Lohmann T, Busch K, Donati-Hirsch I, Riel R. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with Type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2007;115(8):491-4. Epub 2007/09/14.
51. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes care. 2005;28(12):2948-61. Epub 2005/11/25.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Empagliflozin. Vom 5. Februar 2015. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2169/2015-02-05_AM-RL-XII_Empagliflozin_2014-08-15-D-123_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 22.04.2015.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Albiglutid. Vom 19. März 2015. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2212/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 22.04.2015.

54. GfK NOP Limited. GfK Roper data. Datengrundlage (Data on file). 2015.
55. GfK NOP Limited. GfK authorisation for use of Roper data for benefit dossier (Data on file). 2015.
56. Novo Nordisk. Post-hoc Auswertungen zum Xultophy[®]-Nutzendossier (Unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämien, Subgruppenanalysen). 2015.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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-Sitagliptin/Metformin. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27_A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 16.10.2013.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Vildagliptin. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 -Saxagliptin 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.
61. American Diabetes Association (ADA) Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes care. 2005;28(5):1245-9. Epub 2005/04/28.
62. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia. Melbourne: National Health and Medical Research Council. 2013. Adresse:

- http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/publications/attachments/n57_obesity_guidelines_131003.pdf. Aufgerufen am: 20.11.2013.
63. Novo Nordisk. Post-hoc Auswertungen zum Xultophy[®]-Nutzendossier (HbA_{1c}-Responder ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme). 2015.
64. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Tresiba[®] - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: Mai 2014). 2014.
65. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza[®] 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: März 2015). 2015.
66. World Health Organization. WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. (WHO technical report series; 894). Geneva: World Health Organization (WHO) - PART I The problem of overweight and obesity. 2000. Adresse: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894\(part1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894(part1).pdf). Aufgerufen am: 06.03.2015.
67. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). ICH harmonised tripartite guideline. Studies in support of special populations: Geriatrics E7. 1993. Adresse: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf. Aufgerufen am: 15.10.2013.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 19. Juni 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2014 B1 in Kraft getreten am 19. November 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf. Aufgerufen am: 31.03.2015.
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-299/2013-06-27_A13-03_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 11.04.2014.

70. Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11 Suppl 3:26-34. Epub 11/03.
71. Clinicaltrials.gov. Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (DUAL™ I). 2015. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01336023>. Aufgerufen am: 18.02.2015.
72. ICTRP WHO. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension - DUAL I 2015. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021560-15-GB>. Aufgerufen am: 19.02.2015.
73. EU Clinical Trials Register (EUCTR). A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension. 2015. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021560-15>. Aufgerufen am: 20.02.2015.
74. PharmNet.Bund. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension. 2015. Adresse: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 26.02.2015.
75. Clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes (DUAL™ II). 2015. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01392573>. Aufgerufen am: 18.02.2015.
76. ICTRP WHO. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes DUAL™ II 2015. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392573>. Aufgerufen am: 19.02.2015.

77. EU Clinical Trials Register (EUCTR). A 26-weeks randomised, parallel two-arm, double-blind, multi-centre, multinational, treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide with insulin degludec in subjects with type 2 diabetes. 2015. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002336-72>. Aufgerufen am: 20.02.2015.
78. Clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (DUAL™ V). 2015. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01952145>. Aufgerufen am: 18.02.2015.
79. ICTRP WHO. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus. DUAL™ V – basal insulin switch. 2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004413-14. Aufgerufen am: 19.02.2015.
80. EU Clinical Trials Register (EUCTR). A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus. 2015. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004413-14>. Aufgerufen am: 20.02.2015.
81. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(11):885-93. Epub 2014/09/06.
82. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bottcher SG, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes care*. 2014;37(11):2926-33. Epub 2014/08/13.
83. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention - Draft guidance. 2008. Adresse: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>. Aufgerufen am: 16.02.2015.
84. European Medicines Agency (EMA). Xultophy. EPAR - Public assessment report. 2014. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf. Aufgerufen am: 26.11.2014.

85. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Tresiba® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: Mai 2014). 2014.
86. European Medicines Agency (EMA). Scientific Advice. Insulin degludec, Liraglutide (NN9068 insulin degludec/liraglutide). 2010.
87. Novo Nordisk. Post-hoc Auswertungen zum Xultophy®-Nutzendossier (Zulassungskonforme OAD-Medikation im DUAL-Studienprogramm). 2015.
88. 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. Vom 16. Oktober 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf. Aufgerufen am: 05.11.2014.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen. 2013. Adresse: https://www.iqwig.de/download/G09-01_Abschlussbericht_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetin....pdf/download/1. Aufgerufen am: 16.02.2015.
90. Food and Drug Administration (FDA). MEMORANDUM OF MEETING MINUTES, End-of-Phase 2 Meeting PIND 109121. Data on file. 2010.
91. Food and Drug Administration (FDA). MEETING REQUEST - Written Responses IND 109121. Data on file. 2011.
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lixisenatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13_D-061_Lixisenatid_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. Aufgerufen am: 06.11.2014.
93. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Lantus® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: Dezember 2013). 2013.
94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2008. Adresse: <https://www.iqwig.de/download/A05->

- 05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf. Aufgerufen am: 18.07.2012.
95. AOK-Bundesverband GbR. AOK Curaplan und "gut Dabei" der Knappschaft für Diabetes mellitus Typ 2 - bundesweite Gender-Auswertungen. 2013. Adresse: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dm2_sept13/dm2_dmp_bericht_gender_b14.pdf. Aufgerufen am: 17.06.2014.
96. Bundesversicherungsamt (BVA). Zulassung der strukturierten Behandlungsprogramme (Disease Management Programme - DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA). 2015. Adresse: <http://www.bundesversicherungsamt.de/weitere-themen/disease-management-programme/zulassung-disease-management-programme-dmp.html#c204>. Aufgerufen am: 06.02.2015.
97. Zok K. Versorgungsgeschehen aus der Versichertenperspektive. Ergebnisse einer Repräsentativ-Umfrage unter 3.000 GKV-Versicherten. WIdO-monitor. 2008;5(2):1-7.
98. Graf C, Elkeles T, Kirschner W. Gibt es einen Selektionsbias im DMP Diabetes? Zeitschrift für Allgemeinmedizin. 2009;85(2):74-81.
99. Clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events (DEVOTE). 2015. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959529>. Aufgerufen am: 22.04.2015.
100. Clinicaltrials.gov. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results - A Long Term Evaluation (LEADER®). 2015. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048>. Aufgerufen am: 22.04.2015.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	17.02.2015	
Zeitsegment	n. a.	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); Pub-Med format (box 6.4.b) (Cochrane Handbook)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	xultophy [ALL]	0
2	ideglira [ALL]	3
3	insulin degludec/liraglutide [ALL]	2
4	"NN9068" [ALL] OR "NN 9068" [ALL] OR "NN-9068" [ALL]	2
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3
6	victoza [ALL]	950
7	lira* [ALL]	2.757
8	"liraglutide" [Supplementary Concept]	539
9	"NN 2211" [ALL] OR "NN2211" [ALL] OR "NN-2211" [ALL] OR "NNC 90-1170" [ALL] OR "NNC 90 1170" [ALL] OR "NNC90 1170" [ALL]	31
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2.766
11	tresiba [ALL]	6
12	ideg [ALL]	70
13	siba* [ALL]	2.627
14	insulin 454 [ALL]	0
15	degludec* [ALL]	150
16	"insulin degludec" [Supplementary Concept]	77
17	"NN1250" [ALL] OR "NN 1250" [ALL] OR "NN-1250" [ALL] OR "NNC 0100-0454" [ALL] OR "NNC 0100 0454" [ALL] OR "NNC0100 0454" [ALL]	9
18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2.806
19	#10 AND #18	7
20	#5 OR #19	7
21	randomized controlled trial [pt]	381.960
22	controlled clinical trial [pt]	88.433
23	randomized [tiab]	336.833
24	placebo [tiab]	163.912
25	clinical trials as topic [mesh: noexp]	170.305
26	randomly [tiab]	228.134
27	trial [ti]	134.721

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	17.02.2015	
Zeitsegment	n. a.	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.b) (Cochrane Handbook)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
28	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	949.648
29	animals [mh] NOT humans [mh]	3.975.070
30	#28 NOT #29	876.889
31	#30 AND #20	3

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	17.02.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 February 17	
Suchfilter	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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	xultophy.af.	3
2	ideglira.af.	23
3	("insulin degludec/liraglutide").af.	7
4	exp insulin degludec plus liraglutide/	10
5	(NN9068 or NN 9068 or NN-9068).af.	2
6	or/1-5	31
7	victoza.af.	362
8	lira\$.af.	6.593
9	exp liraglutide/	3.393
10	(NN 2211 or NN2211 or NN-2211 or NNC 90-1170 or NNC 90 1170 or NNC90 1170).af.	162
11	or/7-10	6.604
12	tresiba.af.	34
13	ideg.af.	392
14	siba\$.af.	3.165
15	insulin 454.af.	1
16	degludec\$.af.	492
17	exp insulin degludec/	448
18	(NN1250 OR NN 1250 OR NN-1250 OR NNC 0100-0454 OR NNC 0100 0454 OR NNC0100 0454).af.	3
19	or/12-18	3.838
20	11 AND 19	77
21	6 OR 20	78
22	random:.tw. OR placebo:.mp.OR double-blind:.tw.	1.168.392
23	21 AND 22	35

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	17.02.2015	
Zeitsegment	n. a.	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	xultophy	0
2	ideglira	1
3	"insulin degludec/liraglutide"	2
4	"NN9068" OR "NN 9068" OR "NN-9068"	1
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2
6	victoza	9
7	lira*	439
8	"NN 2211" OR "NN2211" OR "NN-2211" OR "NNC 90-1170" OR "NNC 90 1170" OR "NNC90 1170"	12
9	#6 OR #7 OR #8	444
10	tresiba	0
11	ideg	50
12	siba*	281
13	insulin 454	64
14	degludec*	82
15	"NN1250" OR "NN 1250" OR "NN-1250" OR "NNC 0100-0454" OR "NNC 0100 0454" OR "NNC0100 0454"	4
16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	424
17	#9 AND #16	5
18	#5 OR #17	5
19	Kategorie „trials“	3

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.02.2015
Suchstrategie (1)	xultophy OR ideglira OR insulin degludec/liraglutide OR NN9068 OR "NN 9068" OR NN-9068
Treffer (1)	12
Suchstrategie (2)^a	(victoza OR liraglutide OR "NN 2211" OR NN2211 OR NN-2211 OR "NNC 90-1170" OR "NNC 90 1170" OR "NNC90 1170") AND (tresiba OR ideg OR siba OR "insulin 454" OR degludec OR NN1250 OR "NN 1250" OR NN-1250 OR "NNC 0100-0454" OR "NNC 0100 0454" OR "NNC0100 0454")
Treffer (2)	12 (die Treffer der Suche (2) stimmen mit den Treffern der Suche (1) überein)
Treffer gesamt	12
^a : Aufgrund der Vielzahl der Begriffe wurde die Suche über die „Expert Search“ durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	19.02.2015
Suchstrategie (1)	<ul style="list-style-type: none"> xultophy OR ideglira OR insulin degludec/liraglutide OR NN9068 OR NN 9068 OR NN-9068 [Intervention] All [Recruitment status]
Treffer (1)	39 Einträge zu 10 Studien (die Treffer der Suche (1) sind komplett in der Schnittmenge der Suchen (2) und (3) enthalten)
Suchstrategie (2)	<ul style="list-style-type: none"> victoza OR liraglutide OR NN 2211 OR NN2211 OR NN-2211 OR NNC 90-1170 OR NNC 90 1170 OR NNC90 1170 [Intervention] All [Recruitment status]
Treffer (2)	539 Einträge zu 285 Studien
Suchstrategie (3)	<ul style="list-style-type: none"> tresiba OR ideg OR siba OR insulin 454 OR degludec OR NN1250 OR NN 1250 OR NN-1250 OR NNC 0100-0454 OR NNC 0100 0454 OR NNC0100 0454 [Intervention] All [Recruitment status]
Treffer (3)	391 Einträge zu 203 Studien
Abgleich der Suchen (2) und (3)^a	13 Studien (Schnittmenge aus den Treffern der Suchen (2) und (3); da die 10 Treffer der Suche (1) hier komplett enthalten sind, werden diese 13 Treffer für die Gesamt-trefferanzahl übernommen)
Treffer gesamt	13 Studien
^a : Da im Register ICTRP WHO verschachtelte Suchstrategien nicht möglich sind, wurde ein Abgleich der beiden Suchen (2) und (3) durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die gleichzeitig in den Treffern der Suchen (2) und (3) vorkommen. Hierdurch erhält man Ergebnisse im Sinne einer Suche „(2) AND (3)“	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.02.2015
Suchstrategie (1)	xultophy OR ideglira OR "insulin degludec/liraglutide" OR NN9068 OR "NN 9068" OR NN-9068
Treffer (1)	9
Suchstrategie (2)	victoza OR liraglutide OR "NN 2211" OR NN2211 OR NN-2211 OR "NNC 90-1170" OR "NNC 90 1170" OR "NNC90 1170"
Treffer (2)	99
Suchstrategie (3)	tresiba OR ideg OR siba OR "insulin 454" OR degludec OR NN1250 OR "NN 1250" OR NN-1250 OR "NNC 0100-0454" OR "NNC 0100 0454" OR "NNC0100 0454"
Treffer (3)	53
Ableich der Suchen (2) und (3)^a	9 (Schnittmenge aus den Treffern der Suchen (2) und (3); diese 9 Treffer stimmen mit den 9 Treffern der Suche (1) überein)
Treffer gesamt	9
^a : Analoges Vorgehen wie beim Register ICTRP WHO.	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	26.02.2015
Suchstrategie (1)	xultophy [Active Substance] oder ideglira [Active Substance] oder insulin degludec/liraglutide [Active Substance] oder NN?9068 [Active Substance]
Treffer (1)	0
Suchstrategie (2)	xultophy [Product Name/Code] oder ideglira [Product Name/Code] oder insulin degludec/liraglutide [Product Name/Code] oder NN?9068 [Product Name/Code]
Treffer (2)	1
Suchstrategie (3)	xultophy [Title] oder ideglira [Title] oder insulin degludec/liraglutide [Title] oder NN?9068 [Title]
Treffer (3)	1
Treffer gesamt	2 (Vereinigungsmenge der Suchen (1), (2) und (3))
Suchstrategie (4)	victoza [Active Substance] oder liraglutide [Active Substance] oder NN?2211 [Active Substance] oder NNC?90?1170 [Active Substance]
Treffer (4)	28
Suchstrategie (5)	tresiba [Active Substance] oder ideg [Active Substance] oder siba [Active Substance] oder insulin 454 [Active Substance] oder degludec [Active Substance] oder NN?1250 [Active Substance] oder NNC?0100?0454 [Active Substance]
Treffer (5)	2
Suchstrategie (6)	victoza [Product Name/Code] oder liraglutide [Product Name/Code] oder NN?2211 [Product Name/Code] oder NNC?90?1170 [Product Name/Code]

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	26.02.2015
Treffer (6)	26
Suchstrategie (7)	tresiba [Product Name/Code] oder ideg [Product Name/Code] oder siba [Product Name/Code] oder insulin 454 [Product Name/Code] oder degludec [Product Name/Code] oder NN?1250 [Product Name/Code] oder NNC?0100?0454 [Product Name/Code]
Treffer (7)	16
Suchstrategie (8)	victoza [Title] oder liraglutide [Title] oder NN?2211 [Title] oder NNC?90?1170 [Title]
Treffer (8)	26
Suchstrategie (9)	tresiba [Title] oder ideg [Title] oder siba [Title] oder insulin 454 [Title] oder degludec [Title] oder NN?1250 [Title] oder NNC?0100?0454 [Title]
Treffer (9)	17
Abgleich der Suchen (4) und (5)^a	1 (Schnittmenge aus den Treffern der Suchen (4) und (5); der Treffer ist bereits in der Vereinigungsmenge der Suchen (1), (2) und (3) vorhanden und wird als Dublette ausgeschlossen)
Abgleich der Suchen (4) und (7)^a	3 (Schnittmenge aus den Treffern der Suchen (4) und (7); 1 Treffer ist bereits in der Vereinigungsmenge der Suchen (1), (2) und (3) vorhanden und wird als Dublette ausgeschlossen, 2 Treffer werden in die Vereinigungsmenge der Gesamttreffer aufgenommen)
Abgleich der Suchen (4) und (9)^a	4 (Schnittmenge aus den Treffern der Suchen (4) und (9); alle 4 Treffer sind bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten; alle 4 Treffer werden als Dubletten ausgeschlossen)
Abgleich der Suchen (6) und (5)^a	1 (Schnittmenge aus den Treffern der Suchen (6) und (5); der Treffer ist bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten und wird als Dublette ausgeschlossen)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	26.02.2015
Abgleich der Suchen (6) und (7)^a	3 (Schnittmenge aus den Treffern der Suchen (6) und (7); alle 3 Treffer sind bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten; alle 3 Treffer werden als Dubletten ausgeschlossen)
Abgleich der Suchen (6) und (9)^a	3 (Schnittmenge aus den Treffern der Suchen (6) und (9); alle 3 Treffer sind bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten; alle 3 Treffer werden als Dubletten ausgeschlossen)
Abgleich der Suchen (8) und (5)^a	1 (Schnittmenge aus den Treffern der Suchen (8) und (5); der Treffer ist bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten und wird als Dublette ausgeschlossen)
Abgleich der Suchen (8) und (7)^a	3 (Schnittmenge aus den Treffern der Suchen (8) und (7); alle 3 Treffer sind bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten; alle 3 Treffer werden als Dubletten ausgeschlossen)
Abgleich der Suchen (8) und (9)^a	4 (Schnittmenge aus den Treffern der Suchen (8) und (9); alle 4 Treffer sind bereits in der Vereinigungsmenge der Gesamttreffer enthalten; alle 4 Treffer werden als Dubletten ausgeschlossen)
Treffer gesamt	4 (Vereinigungsmenge aller Suchen)
^a : Analoges Vorgehen wie beim Register ICTRP WHO.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend. Aus der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich keine im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (siehe Abbildung 3).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. Safety and Tolerability of NN9068 in Healthy Male Volunteers. NCT00983021 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983021 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing Sequential Addition of Insulin Aspart Versus Further Dose Increase With Insulin Degludec/Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus, Previously Treated With Insulin Degludec/Liraglutide and Metformin and in Need of Further Intensification. NCT02100475 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100475 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Two Insulin Degludec/Liraglutide Formulations, B5 and V2 in Healthy Subjects. NCT01916174 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01916174 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Using Two Different Titration Algorithms. NCT02298192 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298192 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist and OAD Therapy. NCT01676116 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676116 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. 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. NCT01618162 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. Safety and Tolerability of Insulin Degludec/Liraglutide (A3) in Healthy Subjects. NCT01319240 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319240 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
08	clinicaltrials.gov. The Effect of Insulin Degludec in Combination With Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification. NCT01664247 [In-	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	ternet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664247 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	
09	clinicaltrials.gov. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Intensification Strategies in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin. NCT01388361 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388361 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
10	ICTRP WHO. The efficacy of insulin degludec/liraglutide in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on GLP-1 receptor agonist and metformin therapy. EUCTR2012-000209-63-SK [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000209-63-SK . Aufgerufen am: 19.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
11	ICTRP WHO. 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.. EUCTR2011-001493-25-CZ [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001493-25-CZ . Aufgerufen am: 19.02.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
12	ICTRP WHO. A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Two Insulin Degludec/Liraglutide Formulations, B5 and V2 in Healthy Subjects. NCT01916174 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01916174 . Aufgerufen am: 19.02.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
13	ICTRP WHO. 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. EUCTR2012-000140-97-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000140-97-DE . Aufgerufen am: 19.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
14	ICTRP WHO. Safety and Tolerability of Insulin Degludec/Liraglutide (A3) in Healthy Subjects. NCT01319240 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01319240 . Aufgerufen am: 19.02.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	ICTRP WHO. Safety and Tolerability of NN9068 in Healthy Male Volunteers. NCT00983021 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00983021 . Aufgerufen am: 19.02.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	ICTRP WHO. A clinical trial comparing efficacy and safety of	A3, Vergleichsthe-

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in subjects with type 2 diabetes mellitus using two different titration algorithms. EUCTR2012-004625-25-HU [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004625-25-HU . Aufgerufen am: 19.02.2015.	rapie nicht erfüllt
17	ICTRP WHO. The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. EUCTR2011-004665-32-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004665-32-DE . Aufgerufen am: 19.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
18	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of GLP-1 first therapy compared with Insulin GLP-1 relay therapy in type 2 diabetes with inadequate glucose control: a randomized, open-label, multicenter parallel-group study. JPRN-UMIN000014140 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014140 . Aufgerufen am: 19.02.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
19	ICTRP WHO. A trial comparing sequential addition of insulin aspart versus further dose increase with insulin degludec/liraglutide in subjects with type 2 diabetes mellitus, previously treated with insulin degludec/liraglutide and metformin and in need of further intensification . EUCTR2013-002878-47-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002878-47-ES . Aufgerufen am: 19.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
20	EU Clinical Trials Register. A trial comparing the efficacy and safety of adding liraglutide versus addition of insulin aspart with the largest meal to insulin degludec, both in combination with metformin, in subjects with typ.... 2011-001493-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001493-25 . Aufgerufen am: 20.02.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
21	EU Clinical Trials Register. The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. 2011-004665-32 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004665-32 . Aufgerufen am: 20.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
22	EU Clinical Trials Register. A trial comparing sequential addition of insulin aspart versus further dose increase with insulin degludec/liraglutide in subjects with type 2 diabetes mellitus, previously treated with insulin deg.... 2013-002878-47 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002878-47 . Aufgeru-	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	fen am: 20.02.2015.	
23	EU Clinical Trials Register. 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. 2012-000140-97 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000140-97 . Aufgerufen am: 20.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
24	EU Clinical Trials Register. The efficacy of insulin degludec/liraglutide in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on GLP-1 receptor agonist and metformin therapy. 2012-000209-63 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000209-63 . Aufgerufen am: 20.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
25	EU Clinical Trials Register. A clinical trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in subjects with type 2 diabetes mellitus using two different titration algorithms. 2012-004625-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004625-25 . Aufgerufen am: 20.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
26	PharmNet.Bund. 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 . 2012-000140-97 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 26.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
27	PharmNet.Bund. The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. 2011-004665-32 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 26.02.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
28	PharmNet.Bund. A trial comparing the efficacy and safety of adding liraglutide versus addition of insulin aspart with the largest meal to insulin degludec, both in combination with metformin, in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification. 2011-001493-25 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 26.02.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-188 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 4-188 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN9068-3697 (DUAL I)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel: Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid bzgl. Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.</p> <p>Es sollte gezeigt werden, dass</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insulin degludec/Liraglutid Insulin degludec bzgl. der Senkung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen <u>nicht unterlegen</u> ist und Insulin degludec/Liraglutid Liraglutid bzgl. der Senkung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen <u>überlegen</u> ist 2. Insulin degludec/Liraglutid Insulin degludec in mindestens einem der vier wichtigsten sekundären Ziele <u>überlegen</u> ist. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec nach 26 Wochen Behandlung bzgl. Körpergewicht, hypoglykämischer Ereignisse, Blutzuckerkontrolle unter Berücksichtigung einer Mahlzeit und Blutzuckerkontrolle, indirekt gemessen anhand der täglichen Insulin degludec-Dosis • Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid bzgl. Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 52 Wochen Behandlung • Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid, Insulin degludec und Liraglutid nach 26 und 52 Wochen Behandlung <p>Pharmakokinetische Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Pharmakokinetik von Insulin degludec/Liraglutid, Insulin degludec und Liraglutid in klinisch relevanten Dosen während 26 Wochen Behandlung • Wirkung prädefinierter Kovariaten z. B. auf Plasmakonzentration (siehe separate Studie NN9068-3697) <p>Hypothese bzgl. primärem Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec wurde als erfüllt betrachtet, wenn das 95 %-KI der Behandlungsunterschiede für den HbA_{1c}-Wert vollständig unter 0,3 % lag; einseitiger Test mit 2,5 %-igem Signifikanzniveau • Der Nachweis der Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Liraglutid wurde (basierend auf FAS-Population) als erfüllt betrachtet, wenn das 95 %-KI der Behandlungsunterschiede für den HbA_{1c}-Wert vollständig unter 0 % lag; einseitiger Test mit 2,5 %-igem Signifikanzniveau

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>NN9068-3697 (DUAL I) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische, multinationale, treat-to-target Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen und einer 26-wöchigen Extensionphase, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid bei mit 1-2 OAD (Metformin oder Metformin + Pioglitazon) vorbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ($7,0\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$) und einem BMI $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zu Insulin degludec und Liraglutid (alle einmal täglich) untersucht wurden.</p> <p>Die als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten wurden im Verhältnis 2:1:1 zu einem der folgenden Studienarme randomisiert: Insulin degludec/Liraglutid, Insulin degludec und Liraglutid.</p> <p>Die Therapie mit Metformin bzw. mit Metformin + Pioglitazon wurde während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor der Studie fortgesetzt.</p> <p>Es wurde nach der Behandlung mit OAD (Metformin oder Pioglitazon + Metformin), dem HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn ($\leq 8,3\%$ und $> 8,3\%$) und der Teilnahme an der Sub-Studie (Teilnahme Ja/Nein) stratifiziert.</p> <p>Nach der Randomisierung folgte eine Titrationsphase, bei der die Dosierung von Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec nach dem im CONSORT-Item 5 beschriebenen Algorithmus titriert wurde.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Folgende relevante Änderungen der Methodik wurden während der 26-wöchigen Behandlungsphase der Studie vorgenommen und galten für die komplette Studiendauer (auch die 26-wöchige Extension-Phase).</p> <p>Insgesamt wurden zwei globale und zehn lokale Änderungen des Protokolls (Version 2 vom 15.12.2010) vorgenommen. Die wesentlichen Änderungen werden hier gelistet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 2 (global) vom 01.06.2011: Einführung einer 26-wöchigen Extension-Phase • Amendment 7 (Singapur) vom 15.04.2011: Anpassung des Einschlusskriteriums bzgl. Volljährigkeit (≥ 21 Jahre) • Amendment 8 (Taiwan) vom 18.05.2011: Anpassung des Einschlusskriteriums bzgl. Volljährigkeit (≥ 20 Jahre)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einwilligungserklärung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 • Alter ≥ 18 Jahre • $7\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10\%$ (Ziel: Medianer HbA_{1c} in Höhe von 8,3 %) • stabile Tagesdosis von 1-2 OAD mindestens 90 Tage vor dem Screening • $\text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$ • Fähigkeit und Zustimmung zur Durchführung von Blutzuckerselbstmessungen, zum Führen eines Diabetestagebuchs und zur Nutzung eines vorgefüllten Pens oder des FlexPens[®] <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bekannte oder vermutete Unverträglichkeit der Studienmedikation oder zugehöriger Arzneimittel • vorherige Teilnahme an dieser Studie • Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind oder werden wollen, stillen oder keine adäquate Verhütung praktizieren • Einnahme von Medikamenten (außer OAD), die nach Meinung des Studienleiters den Blutzuckerspiegel beeinflussen könnten (z. B. Kortikosteroide) • Insulintherapie • Behandlung mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten, DPP-4-Hemmern oder Sulfonylharnstoffen innerhalb der letzten 90 Tage vor Studienbeginn • klinisch bedeutsame, aktive (während der letzten 12 Monate) Vorerkrankung des gastrointestinalen, pulmonalen, neurologischen, urogenitalen oder hämatologischen Systems (außer assoziiert mit Diabetes mellitus Typ 2) • Teilnahme an Arzneimittelstudien innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn • verminderte Leberfunktion • verminderte Nierenfunktion • erhöhte Calcitonin-Werte • Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom oder multiplen endokrinen Neoplasien Typ 2 in der (Familien-)Anamnese • kardiale Vorerkrankungen • schwere Hypertonie • proliferative Retinopathie oder Makulopathie (Makulaödem) • kognitive Einschränkung, Verweigerung oder Sprachbarriere, die ein Verständnis des Studienablaufs oder die Kooperation mit dem Studienpersonal verhindern • Bekannte oder vermutete Alkohol- oder Betäubungsmittelabhängigkeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Pankreatitis oder idiopathische akute Pankreatitis in der Anamnese • akute Krebserkrankung oder Krebserkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre vor Studienbeginn • Kontraindikationen oder Gegenanzeigen zur Behandlung mit Pioglitazon
4b	Studienorganisation und Ort der Studierendurchführung	<p>271 Studienzentren in 19 Ländern: Australien (7), Kanada (14), Finnland (5), Deutschland (12), Ungarn (6), Indien (23), Irland (2), Italien (6), Malaysia (5), Mexiko (2), Russland (11), Singapur (3), Slowakei (5), Südafrika (13), Spanien (8), Taiwan (3), Thailand (4), Vereinigtes Königreich (16) und USA (126). Sponsor: Novo Nordisk, Novo Allé, 2800 Bagsværd, Dänemark</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Teilnahmeberechtigte Patienten wurden im Verhältnis 2:1:1 zu den Studienarmen Insulin degludec/Liraglutid, Insulin degludec und Liraglutid randomisiert.</p> <p>Die Therapie mit Metformin bzw. mit Metformin + Pioglitazon wurde während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor der Studie fortgesetzt.</p> <p>Insulin degludec/Liraglutid Insulin degludec/Liraglutid beinhaltet Insulin degludec und Liraglutid in einem festen Verhältnis von 100 Einheiten / 3,6 mg pro ml und wurde in einem FlexPen[®] mit 3 ml Inhalt zur Verfügung gestellt. Insulin degludec/Liraglutid wurde einmal täglich zur gleichen Tageszeit subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder das Abdomen mittels Flexpen[®] injiziert. Der Injektionsbereich sollte während der Studie beibehalten werden, ein Wechsel der Einstichstelle innerhalb des Bereichs wurde empfohlen.</p> <p>Die Dosis zu Behandlungsbeginn betrug 10 Dosisschritte Insulin degludec/Liraglutid (entspricht 10 Einheiten Insulin degludec und 0,36 mg Liraglutid). Dosisanpassungen erfolgten 2-mal wöchentlich basierend auf dem Mittelwert dreier vorangegangener NPG-Selbstmessungen an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Dabei wurde die Dosis immer in Höhe von zwei Dossisschritten Insulin degludec/Liraglutid angepasst bis der Zielwert 4,0 - 5,0 mmol/l (72 – 90 mg/dl) erreicht war (siehe Tabelle unten). In Ausnahmefällen konnte der Prüfarzt von diesem Dosierungsschema abweichen (z. B. Hypoglykämie-Symptome). Die maximal zulässige Dosis betrug 50 Dosisschritte Insulin degludec/Liraglutid.</p> <p>Insulin degludec Insulin degludec wurde in einer Konzentration von 100 Einheiten/ml in einem FlexPen[®] mit 3 ml Inhalt zur Verfügung gestellt. Die Dosis zu Behandlungsbeginn betrug 10 Einheiten Insulin degludec. Insulin degludec</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation															
		<p>wurde auf die gleiche Art angewendet und titriert wie Insulin degludec/Liraglutid (siehe Beschreibung oben). Für Insulin degludec wurde keine maximal zulässige Dosis festgelegt.</p> <table border="1" data-bbox="774 481 1273 698"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="774 481 1098 521">Mittlere Nüchternplasmaglucoese</th> <th data-bbox="1098 481 1273 568">Dosisanpassung (Dosissschritte oder Einheiten)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="774 521 933 568">mmol/l</th> <th data-bbox="933 521 1098 568">mg/dl</th> <td data-bbox="1098 521 1273 568"></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="774 568 933 616"><4,0</td> <td data-bbox="933 568 1098 616"><72</td> <td data-bbox="1098 568 1273 616">-2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 616 933 663">4,0–5,0</td> <td data-bbox="933 616 1098 663">72-90</td> <td data-bbox="1098 616 1273 663">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 663 933 698">>5,0</td> <td data-bbox="933 663 1098 698">>90</td> <td data-bbox="1098 663 1273 698">+2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Liraglutid</p> <p>Liraglutid wurde in einer Konzentration von 6 mg/ml in einem Fertigpen mit 3 ml Inhalt zur Verfügung gestellt. Liraglutid wurde einmal täglich zur gleichen Tageszeit subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder das Abdomen injiziert. Der Injektionsbereich sollte während der Studie beibehalten werden, ein Wechsel der Einstichstelle innerhalb des Bereichs wurde empfohlen. Die Dosis zu Behandlungsbeginn betrug 0,6 mg Liraglutid. Es erfolgte eine wöchentliche Auftitrierung um 0,6 mg (unabhängig vom Blutzuckerwert) bis zur maximal zulässigen Dosis in Höhe von 1,8 mg, die beibehalten werden sollte.</p> <p>Metformin und Pioglitazon</p> <p>Metformin und Pioglitazon waren als Begleitmedikation vorgesehen.</p> <p>Beide Medikamente galten nicht als Prüfmedikation und wurden nicht von Novo Nordisk bereitgestellt.</p> <p>Die Therapie mit Metformin bzw. mit Metformin + Pioglitazon wurde während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor der Studie fortgesetzt (Dosisreduktion im Falle von Sicherheitsbedenken war erlaubt).</p> <p>Da sich die Begleitbehandlung mit Metformin und Pioglitazon nach der lokalen Zulassung in den Ländern der Studienteilnehmer richtete und nicht in allen Ländern die</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombination von Pioglitazon mit Insulin zugelassen ist • Kombination einer Thiazolidindion-Monotherapie mit Liraglutid zugelassen ist <p>wurden diese Patienten dort nicht eingeschlossen.</p>	Mittlere Nüchternplasmaglucoese		Dosisanpassung (Dosissschritte oder Einheiten)	mmol/l	mg/dl		<4,0	<72	-2	4,0–5,0	72-90	0	>5,0	>90	+2
Mittlere Nüchternplasmaglucoese		Dosisanpassung (Dosissschritte oder Einheiten)															
mmol/l	mg/dl																
<4,0	<72	-2															
4,0–5,0	72-90	0															
>5,0	>90	+2															
6	Zielkriterien																
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Änderung nach 26 Wochen <p>Die Erfassung durch den Prüfarzt erfolgte während</p>															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>einer Visite im Studienzentrum zu den folgenden Zeitpunkten: Screening, Baseline (Woche 0) und anschließend in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 26</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tägliche Insulin-Dosis nach 26 Wochen • Gewichtsveränderung von Baseline zu Woche 26 Die Erfassung erfolgte zu Screening, Wochen 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 • Anzahl hypoglykämischer Ereignisse nach 26 Wochen Hypoglykämische Ereignisse wurden kontinuierlich während der kompletten Studiendauer und der Follow-Up-Phase erhoben • Änderungen der iAUC (incremental area under curve)_{0-4h} der Blutzuckerkonzentration nach 26 Wochen <p>Unterstützende sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responder nach 26 Wochen für folgende Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA_{1c}-Wert ○ 9-Punkte-Blutzucker-Profil ○ interstitielle Glukosekonzentration ○ Beta-Zell-Funktion Erfassung: Screening, Wochen 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 • Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn nach 26 Wochen für folgende Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nüchternplasmaglukose Erfassung durch Prüfarzt: Wochen 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 ○ Hüftumfang Erfassung: Wochen 0 und 26 ○ Blutdruck Erfassung: Screening, Wochen 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten und Intensität von UE (z. B. Hypoglykämien) • Auftreten und Intensität von UE von besonderem Interesse • Abbruch aufgrund von UE Erfassung AEs und Hypoglykämien: kontinuierlich während der ganzen Studienlaufzeit inkl. Follow-up-Phase (bei jeder Visite) • Blutbild, Labor- und Vitalparameter Erfassung: Screening, Wochen 12 und 26 <p>Die Bewertung ausgewählter UE von besonderem Interes-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>se erfolgte durch ein externes, verblindetes und unabhängiges Bewertungskomitee:</p> <p>Im ersten Schritt hat die Novo Nordisk Event Adjudication group (NN-EAG) alle dokumentierten Ereignisse mithilfe ausgewählter, vordefinierter MedDRA-basierter SMQs/HLGTs und anderer passender Begriffe nach relevanten Ereignissen durchsucht und alle auffälligen Laborwerte überprüft. Die so ausgewählten Ereignisse wurden an ICON (externes unabhängiges Zentrallabor) zwecks einer objektiven Vorauswertung übermittelt. Die durch ICON als relevant eingestuften Ereignisse wurden an ein externes, verblindetes und unabhängiges Bewertungskomitee (EAC) übermittelt, das für die Durchführung der Bewertung der UE im Rahmen der Studie gegründet wurde. Das Komitee bestand aus Fachärzten und wurde in drei Sub-Komitees (je nach Fachgebiet) zur Beurteilung der Ereignisse unterteilt: Kardiovaskuläre Ereignisse (zwei Kardiologen, zwei Neurologen), Pankreatitis-bezogene Ereignisse (zwei Gastroenterologen) sowie Neoplasien und Erkrankungen der Schilddrüse, die eine Thyreoidektomie erforderten (zwei Onkologen und ein Endokrinologe).</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Definition der PP-Analyse-Population • Einführung einer „Completers“-Analyse-Population, um weitere Sensitivitätsanalysen der Nicht-Unterlegenheitshypothese durchführen zu können • Einführung zweier zusätzlicher unterstützender kombinierter Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA_{1c}-Responder (< 7,0) ohne bestätigte Hypoglykämien und Gewichtszunahme ○ HbA_{1c}-Responder (< 6,5) ohne bestätigte Hypoglykämien und Gewichtszunahme • Definition des Zeitraums für nächtliche Hypoglykämien zwischen 00:01 und 05:59 Uhr <p>Änderungen der Auswertungsmethoden der Zielkriterien nach Studienbeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse nächtlicher Hypoglykämien ergänzt • Berücksichtigung von Körpergewicht als Kovariate im logistischen Regressionsmodell der Responder-Endpunkte • Kovariate „Land“ durch „Region“ ersetzt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlen wurden so bestimmt, dass der Nachweis des primären Ziels und entsprechend auch des wichtigsten sekundären Ziels erfolgreich durchgeführt werden konnte. D.h. es sollte gezeigt werden, dass</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insulin degludec/Liraglutid Insulin degludec bzgl. der Senkung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen <u>nicht unterlegen</u> ist und Insulin degludec/Liraglutid Liraglutid bzgl. der Senkung des HbA_{1c}-Wertes nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>26 Wochen <u>überlegen</u> ist</p> <p>2. Insulin degludec/Liraglutid Insulin degludec in mindestens einem der vier wichtigsten sekundären Ziele <u>überlegen</u> ist.</p> <p>Die Kalkulation der Fallzahlen basierte auf der Annahme, dass Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit auf Basis der PP- bzw. der FAS-Population berechnet wurden. Es wurde angenommen, dass 25 % der randomisierten Patienten aus der PP-Analyse ausgeschlossen werden.</p> <p>Annahmen für die Fallzahl-Berechnungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Wertes: kein Unterschied zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec; mittlerer Unterschied Insulin degludec/Liraglutid vs. Liraglutid 0,3 % (SD 1,2 %) • Gewichtsveränderung: Mittlerer Unterschied Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec 1,5 kg (SD 6 kg); unadjustierte Power = 98,6 % • Änderungen der iAUC_{0-4h} der Blutzuckerkonzentration: mittlerer Unterschied Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec 3,3 mmol/l x h (SD 6,7 mmol/l x h); unadjustierte Power = 90 % • Anzahl hypoglykämischer Ereignisse: Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec Reduktion um 33 %; unadjustierte Power = 93 % • tägliche Insulin-Dosis: Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec Reduktion der Insulindosis um 20 %; CV % (Variationskoeffizient) = 100 %; unadjustierte Power = 96,0 % <p>Basierend auf diesen Annahmen wurde eine Stichprobengröße in Höhe von 830 für Insulin degludec/Liraglutid und jeweils 415 für Insulin degludec und Liraglutid ermittelt (insgesamt 1.660).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Als teilnahmeberechtigt eingestufte Patienten wurden mit Hilfe eines IV/WRS im Verhältnis 2:1:1 zu Insulin degludec/Liraglutid, Insulin degludec und Liraglutid randomisiert.</p> <p>Dazu wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste hinterlegt.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden nach vorangegangener OAD-Behandlung (Metformin oder Pioglitazon + Metformin), HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn ($\leq 8,3$ % und $> 8,3$ %) und Teilnahme an der durchgeführten Sub-Studie (Teilnahme Ja/Nein; Sub-Studie bzgl. kontinuierlicher Blutglucosemessung und Mahlzeitentests) stratifiziert.</p> <p>Die Stratifizierung bzgl. vorangegangener OAD-</p>

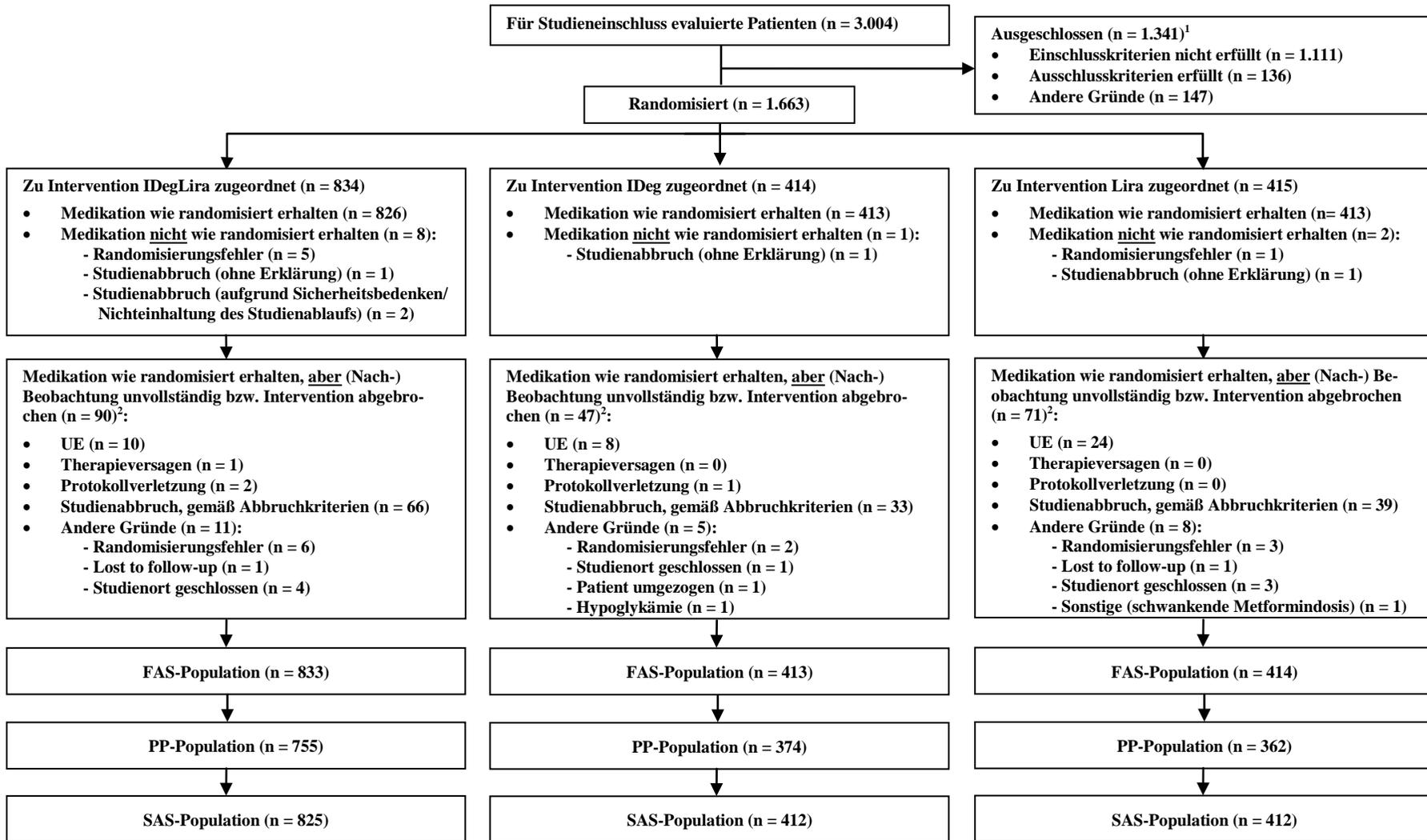
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung wurde durchgeführt, um eine gleiche Verteilung von Patienten mit entweder Metformin oder Metformin + Pioglitazon in allen Behandlungsarmen zu gewährleisten.</p> <p>Die Stratifizierung bzgl. HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn wurde durchgeführt, um einen dem Liraglutid-Studienprogramm entsprechenden HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn zu erhalten (medianer HbA_{1c}-Wert in Höhe von 8,3 %)</p> <p>Die Stratifizierung bzgl. Teilnahme an der durchgeführten Sub-Studie wurde durchgeführt, um eine gleiche Verteilung von Patienten mit Insulin degludec/Liraglutid, Insulin degludec and Liraglutid in der Studienpopulation der Sub-Studie zu gewährleisten.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Randomisierung erfolgte mittels eines IVRS oder IWRS von Novo Nordisk.</p> <p>DUAL I war eine open-label Studie.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>a) die computergenerierte Randomisierungsliste wurde von Novo Nordisk zur Verfügung gestellt</p> <p>b) die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt</p> <p>c) die Gruppenzuteilung erfolgte mittels eines IVRS oder IWRS</p>
11	Verblindung	
11a	<p>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?</p>	<p>DUAL I war eine open-label Studie.</p> <p>Die Messung des HbA_{1c}-Wertes erfolgte in einem externen verblindeten Zentrallabor.</p> <p>Ein Teil der in dieser Nutzenbewertung betrachteten MESI (Medical event of special interest) wurde von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet.</p>
11b	<p>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</p>	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	<p>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</p>	<p>Sofern nicht anders ausgewiesen wurden alle Wirksamkeitsendpunkte unter Verwendung des FAS ausgewertet. Die Nicht-Unterlegenheitshypothese des primären Zielkriteriums wurde zusätzlich unter Verwendung der PP- und der CAS-Population geprüft. Sicherheitsendpunkte wurden auf Basis des SAS zusammengefasst und analysiert. Ausnahmen hiervon waren Hypoglykämien, Puls und Albumin/Kreatinin-Werte (unter Verwendung des FAS erhoben).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Methodik</p> <p>Nicht-Unterlegenheits- und Überlegenheitshypothese- n wurden mit einem zweiseitigen Test mit $\alpha = 2,5\%$ überprüft und mit 95 %-Konfidenzintervall dargestellt.</p> <p>Sofern nicht anders ausgewiesen wurden alle kontinuierlichen Endpunkte deskriptiv nach Studienarm und Visite dargestellt. Die Darstellung nach 26 Wochen Behandlung erfolgte auf Basis der tatsächlich ausgewerteten Patienten zu Studienende und mit dem Ersetzungsverfahren LOCF.</p> <p>Ergebnisse für Endpunkte, die nicht transformiert werden mussten und die nicht formal analysiert wurden, wurden mit arithmetischem Mittel, SD, Median und Minimum/Maximum dargestellt.</p> <p>Endpunkte, die transformiert (logarithmiert) werden mussten, wurden zusätzlich mit geometrischem Mittel und Variationskoeffizient dargestellt.</p> <p>Parameter, die über die Behandlungsdauer erhoben wurden, wurden graphisch dargestellt, um den zeitlichen Verlauf zu demonstrieren. Sofern nicht anders ausgewiesen, wurden dazu Daten mit LOCF verwendet.</p> <p>Für die Auswertung der primären und sekundären Endpunkte wurde ein ANCOVA-Modell verwendet. Fixe Faktoren im Modell waren Behandlungsarm, vorangegangene antidiabetische Therapie, HbA_{1c}-Stratum zu Studienbeginn, Land und Teilnahme an der Sub-Studie; Kovariate war der jeweilige Baseline-Wert des analysierten Parameters.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Form von mittleren Behandlungseffekten (Kleinstquadratmittelwert) und der Änderung im Vergleich zu Studienbeginn. Für alle statistisch ausgewerteten Endpunkte wurden die Mittelwertdifferenzen oder Ratios mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen und zweiseitigem p-Wert dargestellt.</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Der primäre Endpunkt war definiert als Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn analysiert mittels ANCOVA-Modell. Die Nicht-Unterlegenheitshypothese von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec wurde bestätigt, wenn das 95 %-Konfidenzintervall für den Behandlungsunterschied vollständig unter 0,3 % lag (entspricht einem einseitigen Test mit einem Signifikanzlevel in Höhe von 2,5 %).</p> <p>Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid vs. Liraglutid wurde bestätigt, wenn das 95%-Konfidenzintervall für den Behandlungsunterschied vollständig unter 0 % lag (entspricht einem einseitigen Test mit einem Signifikanzlevel in Höhe von 2,5 %). Die Überlegenheitshypothese wurde nur unter Verwendung des FAS geprüft.</p> <p>Das primäre Studienziel wurde nur erreicht, wenn beide Hypothesen bestätigt wurden.</p> <p>Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen des primären</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkts zur Nicht-Unterlegenheitshypothese mit der CAS- und der PP-Population durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Sekundäre Endpunkte wurden ebenfalls per ANCOVA-Modell und anhand des FAS analysiert. Das Modell wurde für multiples Testen mit der Holm-Bonferroni-Methode adjustiert.</p> <p>Ersetzungsmethoden</p> <p>Lagen Werte zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung vor, wurden letztere (sofern nichts anderes festgelegt wurde) als Wert zu Studienbeginn herangezogen. Lag der Wert zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht vor, wurde der Wert zum Zeitpunkt des Screenings als Wert zu Studienbeginn verwendet.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Verfahren fortgeschrieben. Laborwerte unter der LLOQ (untere Bestimmungsgrenze) wurden auf LLOQ/2 gesetzt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 834) • Insulin degludec (n = 414) • Liraglutid (n = 415) <p>b) Intervention erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 826) • Insulin degludec (n = 413) • Liraglutid (n = 413) <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (FAS-Population):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 833) • Insulin degludec (n = 413) • Liraglutid (n = 414)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 10) • Therapieversagen (n = 1) • Protokollverletzung (n = 2) • Studienabbruch, gemäß Abbruchkriterien (n = 66) • Andere Gründe (n = 11): <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierungsfehler (n = 6) - Lost to follow-up (n = 1) - Studienort geschlossen (n = 4)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 8) • Therapieversagen (n= 0) • Protokollverletzung (n= 1) • Studienabbruch, gemäß Abbruchkriterien (n = 33) • Andere Gründe (n= 5): <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierungsfehler (n = 2) - Studienort geschlossen (n = 1) - Patient umgezogen (n = 1) - Hypoglykämie (n = 1) • Liraglutid (n = 415) <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 24) • Therapieversagen (n = 0) • Protokollverletzung (n = 0) • Studienabbruch, gemäß Abbruchkriterien (n = 39) • Andere Gründe (n = 8): <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierungsfehler (n = 3) - Lost to follow-up (n = 1) - Studienort geschlossen (n = 3) - Sonstige (schwankende Metformindosis) (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die Randomisierung wurde durchgeführt sobald alle Screening-Ergebnisse vorlagen, geprüft waren, die Patienten als geeignet eingestuft wurden und nicht mehr als 17 Tage nach der Visite 1 vergangen waren.</p> <p>Visite 29 (Follow-up) war nur für Patienten relevant, die nicht an der Extension-Studie teilnehmen wollten. Diese Visite musste mindestens sieben Tage nach Visite 28 statt finden.</p> <p>Studienstart: 23.05.2011</p> <p>Studienende: 24.05.2012 (letzte Visite des letzten Patienten)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Studienende, keine Angaben über ein ungeplantes Ende vorhanden.
a: nach CONSORT 2010.		

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



¹: Ein Patient konnte mehrere Ein-/Ausschlusskriterien (nicht) erfüllen. Hierzu liegen keine genaueren Angaben vor.

²: Die Patienten, die randomisiert wurden aber die Medikation nicht wie randomisiert erhielten, sind hier nicht mehr berücksichtigt! Im Studienbericht sind die Abbruchzahlen zusammenfassend für die Zeiträume „während bzw. nach der Randomisierung“ („Withdrawn at/after Randomisation“) dargestellt.

IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; Lira: Liraglutid; FAS: Full analysis set; PP: Per protocol; SAS: Safety analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei der Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension) handelt es sich um die kompletten 52 Wochen der DUAL I-Studie (bestehend aus dem 26-wöchigen Hauptteil und aus der 26-wöchigen Extension). Die Informationen, die sich ausschließlich auf die 26-wöchige Extension beziehen, sind in diesem Anhang in Fettschrift hervorgehoben.</p> <p>Das primäre Ziel (Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid bzgl. Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) wurde analysiert in Bezug auf den 26-wöchigen Hauptteil der DUAL I-Studie und ist für den 52-wöchigen Behandlungszeitraum der Studie DUAL I, inkl. Extension nicht anwendbar.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec nach 26 Wochen Behandlung bzgl. Körpergewicht, hypoglykämischer Ereignisse, Blutzuckerkontrolle unter Berücksichtigung einer Mahlzeit und Blutzuckerkontrolle, indirekt gemessen anhand der täglichen Insulin degludec-Dosis • Nachweis der Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid bzgl. Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 52 Wochen Behandlung • Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid, Insulin degludec und Liraglutid nach 26 und 52 Wochen Behandlung <p>Pharmakokinetische Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Pharmakokinetik von Insulin degludec/Liraglutid, Insulin degludec und Liraglutid in klinisch relevanten Dosen während 26 Wochen Behandlung • Wirkung prädefinierter Kovariaten z. B. auf Plasmakonzentration
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I): NN9068-3697 (DUAL I) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, unverblindet durchgeführte, multizentrische, multinationale, treat-to-target Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen und einer 26-wöchigen Extensionphase, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid bei mit 1-2 OAD</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Metformin oder Metformin + Pioglitazon) vorbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ($7,0\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$) und einem BMI $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zu Insulin degludec und Liraglutid (alle einmal täglich) untersucht wurden.</p> <p>Die als teilnahmeberechtigt eingestuften Patienten wurden im Verhältnis 2:1:1 zu einem der folgenden Studienarme randomisiert: Insulin degludec/Liraglutid, Insulin degludec und Liraglutid.</p> <p>Die Therapie mit Metformin bzw. mit Metformin + Pioglitazon wurde während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor der Studie fortgesetzt.</p> <p>Es wurde nach der Behandlung mit OAD (Metformin oder Pioglitazon + Metformin), dem HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn ($\leq 8,3\%$ und $> 8,3\%$) und der Teilnahme an der Sub-Studie (Teilnahme Ja/Nein) stratifiziert.</p> <p>Nach der Randomisierung folgte eine Titrationsphase, bei der die Dosierung von Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec nach dem im CONSORT-Item 5 beschriebenen Algorithmus titriert wurde.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I):</p> <p>Folgende relevante Änderungen der Methodik wurden während der 26-wöchigen Behandlungsphase der Studie vorgenommen und galten für die komplette Studiendauer (auch die 26-wöchige Extension-Phase).</p> <p>Insgesamt wurden zwei globale und zehn lokale Änderungen des Protokolls (Version 2 vom 15.12.2010) vorgenommen. Die wesentlichen Änderungen werden hier gelistet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 2 (global) vom 01.06.2011: Einführung einer 26-wöchigen Extension-Phase • Amendment 7 (Singapur) vom 15.04.2011: Anpassung des Einschlusskriteriums bzgl. Volljährigkeit (≥ 21 Jahre) • Amendment 8 (Taiwan) vom 18.05.2011: Anpassung des Einschlusskriteriums bzgl. Volljährigkeit (≥ 20 Jahre)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I):</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einwilligungserklärung • Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 • Alter ≥ 18 Jahre • $7\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10\%$ (Ziel: Medianer HbA_{1c} in Höhe von $8,3\%$) • stabile Tagesdosis von 1-2 OAD mindestens 90 Tage vor dem Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • BMI \leq 40 kg/m² • Fähigkeit und Zustimmung zur Durchführung von Blutzuckerselbstmessungen, zum Führen eines Diabetestagebuchs und zur Nutzung eines vorgefüllten Pens oder des FlexPens[®] <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bekannte oder vermutete Unverträglichkeit der Studienmedikation oder zugehöriger Arzneimittel • vorherige Teilnahme an dieser Studie • Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind oder werden wollen, stillen oder keine adäquate Verhütung praktizieren • Einnahme von Medikamenten (außer OAD), die Einfluss auf den Blutzuckerspiegel haben (z. B. Kortikosteroide) • Insulintherapie • Behandlung mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten, Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV)-Hemmern oder Sulfonylharnstoffen innerhalb der letzten 90 Tage vor Studienbeginn • klinisch bedeutsame, aktive (während der letzten 12 Monate) Vorerkrankung des gastrointestinalen, pulmonalen, neurologischen, urogenitalen oder hämatologischen Systems (außer assoziiert mit Diabetes mellitus Typ 2) • Teilnahme an Arzneimittelstudien innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn • verminderte Leberfunktion • verminderte Nierenfunktion • erhöhte Calcitonin-Werte • Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom oder multiplen endokrinen Neoplasien Typ 2 in der (Familien-)Anamnese • kardiale Vorerkrankungen • schwere Hypertonie • proliferative Retinopathie oder Makulopathie (Makulaödem) • kognitive Einschränkung, Verweigerung oder Sprachbarriere, die ein Verständnis des Studienablaufs oder die Kooperation mit dem Studienpersonal verhindern • Alkohol- oder Betäubungsmittelabhängigkeit • Chronische Pankreatitis oder idiopathische akute Pankreatitis in der Anamnese • akute Krebserkrankung oder Krebserkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre vor Studienbeginn • Kontraindikationen oder Gegenanzeigen zur Behandlung mit Pioglitazon

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studierendurchführung	<p>Wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I): 271 Studienzentren in 19 Ländern: Australien (7), Kanada (14), Finnland (5), Deutschland (12), Ungarn (6), Indien (23), Irland (2), Italien (6), Malaysia (5), Mexiko (2), Russland (11), Singapur (3), Slowakei (5), Südafrika (13), Spanien (8), Taiwan (3), Thailand (4), Vereinigtes Königreich (16) und USA (126). Sponsor: Novo Nordisk, Novo Allé, 2800 Bagsværd, Dänemark</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I): Teilnahmeberechtigte Patienten wurden im Verhältnis 2:1:1 zu den Studienarmen Insulin degludec/Liraglutid, Insulin degludec und Liraglutid randomisiert. Die Therapie mit Metformin bzw. mit Metformin + Pioglitazon wurde während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor der Studie fortgesetzt. Insulin degludec/Liraglutid Insulin degludec/Liraglutid beinhaltet Insulin degludec/Liraglutid in einem festen Verhältnis von 100 Einheiten / 3,6 mg pro ml und wurde in einem FlexPen[®] mit 3 ml Inhalt zur Verfügung gestellt. Insulin degludec/Liraglutid wurde einmal täglich zur gleichen Tageszeit subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder das Abdomen mittels Flexpen[®] injiziert. Der Injektionsbereich sollte während der Studie beibehalten werden, ein Wechsel der Einstichstelle innerhalb des Bereichs wurde empfohlen. Die Dosis zu Behandlungsbeginn betrug 10 Dosisschritte Insulin degludec/Liraglutid (entspricht 10 Einheiten Insulin degludec und 0,36 mg Liraglutid). Dosisanpassungen erfolgten 2-mal wöchentlich basierend auf dem Mittelwert dreier vorangegangener NPG-Selbstmessungen an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Dabei wurde die Dosis immer in Höhe von zwei Dosissschritten Insulin degludec/Liraglutid angepasst bis der Zielwert 4,0 - 5,0 mmol/l (72 – 90 mg/dl) erreicht war (siehe Tabelle unten). In Ausnahmefällen konnte der Prüfarzt von diesem Dosierungsschema abweichen (z. B. Hypoglykämie-Symptome). Die maximal zulässige Dosis betrug 50 Dosisschritte Insulin degludec/Liraglutid. Insulin degludec Insulin degludec wurde in einer Konzentration von 100 Einheiten/ml in einem FlexPen[®] mit 3 ml Inhalt zur Verfügung gestellt. Die Dosis zu Behandlungsbeginn betrug 10 Einheiten Insulin degludec. Insulin degludec wurde auf die gleiche Art angewendet und titriert wie Insulin degludec/Liraglutid (siehe Beschreibung oben). Für Insulin degludec wurde keine maximal zulässige Dosis festgelegt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<table border="1" data-bbox="774 344 1273 562"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="774 344 1098 383">Mittlerer Nüchternplasmaglukose</th> <th data-bbox="1098 344 1273 427" rowspan="2">Dosisanpassung (Dosis-schritte oder Einheiten)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="774 383 938 427">mmol/l</th> <th data-bbox="938 383 1098 427">mg/dl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="774 427 938 472">< 4,0</td> <td data-bbox="938 427 1098 472">< 72</td> <td data-bbox="1098 427 1273 472">- 2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 472 938 517">4,0–5,0</td> <td data-bbox="938 472 1098 517">72-90</td> <td data-bbox="1098 472 1273 517">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 517 938 562">> 5,0</td> <td data-bbox="938 517 1098 562">> 90</td> <td data-bbox="1098 517 1273 562">+ 2</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="774 607 1415 981"> Liraglutid Liraglutid wurde in einer Konzentration von 6 mg/ml in einem Fertigpen mit 3 ml Inhalt zur Verfügung gestellt. Liraglutid wurde einmal täglich zur gleichen Tageszeit subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder das Abdomen injiziert. Der Injektionsbereich sollte während der Studie beibehalten werden, ein Wechsel der Einstichstelle innerhalb des Bereichs wurde empfohlen. Die Dosis zu Behandlungsbeginn betrug 0,6 mg Liraglutid. Es erfolgte eine wöchentliche Auftitrierung um 0,6 mg (unabhängig vom Blutzuckerwert) bis zur maximal zulässigen Dosis in Höhe von 1,8 mg, die beibehalten werden sollte. </p> <p data-bbox="774 1025 1415 1688"> Metformin und Pioglitazon Metformin und Pioglitazon waren als Begleitmedikation vorgesehen. Beide Medikamente galten nicht als Prüfmedikation und wurden nicht von Novo Nordisk bereitgestellt. Die Therapie mit Metformin bzw. mit Metformin + Pioglitazon wurde während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor der Studie fortgesetzt (Dosisreduktion im Falle von Sicherheitsbedenken war erlaubt). Da sich die Begleitbehandlung mit Metformin und Pioglitazon nach der lokalen Zulassung in den Ländern der Studienteilnehmer richtete und nicht in allen Ländern die <ul style="list-style-type: none"> • Kombination von Pioglitazon mit Insulin zugelassen ist, • Kombination einer Thiazolidindion-Monotherapie mit Liraglutid zugelassen ist, wurden diese Patienten dort nicht eingeschlossen. </p>	Mittlerer Nüchternplasmaglukose		Dosisanpassung (Dosis-schritte oder Einheiten)	mmol/l	mg/dl	< 4,0	< 72	- 2	4,0–5,0	72-90	0	> 5,0	> 90	+ 2
Mittlerer Nüchternplasmaglukose		Dosisanpassung (Dosis-schritte oder Einheiten)														
mmol/l	mg/dl															
< 4,0	< 72	- 2														
4,0–5,0	72-90	0														
> 5,0	> 90	+ 2														
6	Zielkriterien															
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt (Erfassung und Analyse für den 26-wöchigen Hauptteil der Studie NN9068-3697 (DUAL I)): <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Änderung nach 26 Wochen Die Erfassung durch den Prüfarzt erfolgte während einer Visite im Studienzentrum zu den folgenden Zeitpunkten: Screening, Baseline (Woche 0) und an-														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>schließend in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 26</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Änderung nach 52 Wochen Die Erfassung durch den Prüfarzt erfolgte während einer Visite im Studienzentrum zu den folgenden Zeitpunkten: Wochen 0-26 siehe DUAL I oben; Wochen 27-52: in den Wochen 32, 38, 44, 48, 52 • HbA_{1c}-Responder nach 52 Wochen mit folgenden HbA_{1c}-Werten zum Ende der Woche 52: <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} < 7,0 % (nach ADA) - HbA_{1c} ≤ 6,5 % (nach IDF) (gilt für alle HbA_{1c}-Responder) • HbA_{1c}-Responder ohne Gewichtszunahme nach 52 Wochen • HbA_{1c}-Responder ohne Hypoglykämien (in den letzten 12 Behandlungswochen) nach 52 Wochen • HbA_{1c}-Responder ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme nach 52 Wochen • tägliche Insulin-Dosis nach 52 Wochen • Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn nach 52 Wochen für folgende Parameter <ul style="list-style-type: none"> ○ NPG (Erfassung: wie HbA_{1c}, siehe oben) ○ Gewichtsveränderung (Erfassung: wie HbA_{1c}, siehe oben) ○ Taillenumfang und Taillen-/Hüftumfang-Verhältnis (Erfassung: zusätzlich zu den Terminen der DUAL I: in der Woche 52) ○ Blutdruck (Erfassung: wie HbA_{1c}, siehe oben) ○ Kardiovaskuläre Biomarker (Erfassung: zusätzlich zu den Terminen der DUAL I: in der Woche 38, 52) ○ Lipide (Erfassung: zusätzlich zu den Terminen der DUAL I: in der Woche 38, 52) • 9-Punkte-Blutzucker-Profil (Erfassung: Wochen 0-26 siehe DUAL I oben; Wochen 27-52: in den Wochen 38, 52) • Beta-Zell-Funktion (Erfassung: Wochen 0-26 siehe DUAL I oben; Wochen 27-52: in den Wochen 32, 38, 44, 48, 52) • Unterstützende sekundäre Endpunkte: <p>Sicherheit: wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten und Intensität von UE (z. B. Hypoglykämien) • Auftreten und Intensität von UE von besonderem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch aufgrund von UE <p>Erfassung AEs und Hypoglykämien: kontinuierlich während der ganzen Studienlaufzeit inkl. Follow-up-Phase (bei jeder Visite)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutbild, Labor- und Vitalparameter <p>Erfassung: Screening, Wochen 12 und 26</p> <p>Die Bewertung ausgewählter UE von besonderem Interesse erfolgte durch ein externes, verblindetes und unabhängiges Bewertungskomitee:</p> <p>Im ersten Schritt hat die Novo Nordisk Event Adjudication group (NN-EAG) alle dokumentierten Ereignisse mithilfe ausgewählter, vordefinierter MedDRA-basierter SMQs/HLGTs und anderer passender Begriffe nach relevanten Ereignissen durchsucht und alle auffälligen Laborwerte überprüft. Die so ausgewählten Ereignisse wurden an ICON (externes unabhängiges Zentrallabor) zwecks einer objektiven Vorauswertung übermittelt. Die durch ICON als relevant eingestuften Ereignisse wurden an ein externes, verblindetes und unabhängiges Bewertungskomitee (EAC) übermittelt, das für die Durchführung der Bewertung der UE im Rahmen der Studie gegründet wurde. Das Komitee bestand aus Fachärzten und wurde in drei Sub-Komitees (je nach Fachgebiet) zur Beurteilung der Ereignisse unterteilt: Kardiovaskuläre Ereignisse (zwei Kardiologen, zwei Neurologen), Pankreatitis-bezogene Ereignisse (zwei Gastroenterologen) sowie Neoplasien und Erkrankungen der Schilddrüse, die eine Thyreoidektomie erforderten (zwei Onkologen und ein Endokrinologe).</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Einführung der Extension-Population, um die Sensitivität ausgewählter Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse zu prüfen. • Einführung einer „Completers“-Analyse-Population (CAS), um die Sensitivität der HbA_{1c}-Wirksamkeitsanalyse zu prüfen • Endpunkte „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition“ und „Puls“ wurden anhand der FAS - anstelle der SAS-Population - analysiert, um die Einheitlichkeit der Analysen zu gewährleisten • Einführung zweier zusätzlicher unterstützender kombinierter Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA_{1c}-Responder (< 7,0) ohne bestätigte Hypoglykämien und Gewichtszunahme ○ HbA_{1c}-Responder (< 6,5) ohne bestätigte Hypoglykämien und Gewichtszunahme • Definition des Zeitraums für nächtliche Hypogly-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kämien zwischen 00:01 und 05:59 Uhr</p> <p>Änderungen der Auswertungsmethoden der Zielkriterien nach Studienbeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse nächtlicher Hypoglykämien ergänzt • Berücksichtigung von Körpergewicht als Kovariate im logistischen Regressionsmodell der Responder-Endpunkte • Kovariate „Land“ durch „Region“ ersetzt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurden keine formalen Fallzahl-Berechnungen für den 52-wöchigen Studienzeitraum durchgeführt.</p> <p>NN9068-3697 (DUAL I):</p> <p>Die Fallzahlen wurden so bestimmt, dass der Nachweis des primären Ziels und entsprechend auch des wichtigsten sekundären Ziels erfolgreich durchgeführt werden konnte. D.h. es sollte gezeigt werden, dass</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Insulin degludec/Liraglutid Insulin degludec bzgl. der Senkung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen <u>nicht unterlegen</u> ist und Insulin degludec/Liraglutid Liraglutid bzgl. der Senkung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen <u>überlegen</u> ist 4. Insulin degludec/Liraglutid Insulin degludec in mindestens einem der vier wichtigsten sekundären Ziele <u>überlegen</u> ist. <p>Die Kalkulation der Fallzahlen basierte auf der Annahme, dass Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit auf Basis der PP- bzw. der FAS-Population berechnet wurden. Es wurde angenommen, dass 25 % der randomisierten Patienten aus der PP-Analyse ausgeschlossen werden.</p> <p>Annahmen für die Fallzahl-Berechnungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Wertes: kein Unterschied zwischen Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec; mittlerer Unterschied Insulin degludec/Liraglutid vs. Liraglutid 0,3 % (SD 1,2 %) • Gewichtsveränderung: Mittlerer Unterschied Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec 1,5 kg (SD 6 kg); unadjustierte Power = 98,6 % • Änderungen der iAUC_{0-4h} der Blutzuckerkonzentration: mittlerer Unterschied Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec 3,3 mmol/l x h (SD 6,7 mmol/l x h); unadjustierte Power = 90 % • Anzahl hypoglykämischer Ereignisse: Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec Reduktion um 33 %; unadjustierte Power = 93 % • tägliche Insulin-Dosis: Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec Reduktion der Insulindosis um 20 %; CV% (Variationskoeffizient) = 100 %; unadjustierte Power = 96,0 % <p>Basierend auf diesen Annahmen wurde eine Stichproben-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		größe in Höhe von 830 für Insulin degludec/Liraglutid und jeweils 415 für Insulin degludec und Liraglutid ermittelt (insgesamt 1.660).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I): Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I): Als teilnahmeberechtigt eingestufte Patienten wurden mit Hilfe eines IV/WRS im Verhältnis 2:1:1 zu Insulin degludec/Liraglutid, Insulin degludec und Liraglutid randomisiert. Dazu wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste hinterlegt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I): Die Patienten wurden nach vorangegangener OAD-Behandlung (Metformin oder Pioglitazon + Metformin), HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn ($\leq 8,3\%$ und $> 8,3\%$) und Teilnahme an der durchgeführten Sub-Studie (Teilnahme Ja/Nein; Sub-Studie bzgl. kontinuierlicher Blutglukosemessung und Mahlzeitentests) stratifiziert. Die Stratifizierung bzgl. vorangegangener OAD-Behandlung wurde durchgeführt, um eine gleiche Verteilung von Patienten mit entweder Metformin oder Metformin + Pioglitazon in allen Behandlungsarmen zu gewährleisten. Die Stratifizierung bzgl. HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn wurde durchgeführt, um einen dem Liraglutid-Studienprogramm entsprechenden HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn zu erhalten (medianer HbA _{1c} -Wert in Höhe von 8,3 %) Die Stratifizierung bzgl. Teilnahme an der durchgeführten Sub-Studie wurde durchgeführt, um eine gleiche Verteilung von Patienten mit Insulin degludec/Liraglutid, Insulin degludec and Liraglutid in der Studienpopulation der Sub-Studie zu gewährleisten.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I): Die Randomisierung erfolgte mittels eines IVRS oder IWRS von Novo Nordisk. DUAL I war eine open-label Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I): d) die computergenerierte Randomisierungsliste wurde von Novo Nordisk zur Verfügung gestellt e) die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		f) die Gruppenzuteilung erfolgte mittels eines IVRS oder IWRS
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?	<p>Wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I): DUAL I war eine open-label Studie. Die Messung des HbA_{1c}-Wertes erfolgte in einem externen verblindeten Zentrallabor. Ein Teil der in dieser Nutzenbewertung betrachteten MESI (Medical event of special interest) wurde von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wie in der Studie NN9068-3697 (DUAL I): Sofern nicht anders ausgewiesen wurden alle Wirksamkeitsendpunkte unter Verwendung des FAS ausgewertet. Die Nicht-Unterlegenheitshypothese des primären Zielkriteriums wurde zusätzlich unter Verwendung der PP- und der CAS-Population geprüft. Sicherheitsendpunkte wurden auf Basis des SAS zusammengefasst und analysiert. Ausnahmen hiervon waren Hypoglykämien, Puls und Albumin/Kreatinin-Werte (unter Verwendung des FAS erhoben).</p> <p>Methodik Nicht-Unterlegenheits- und Überlegenheitshypothesen wurden mit einem zweiseitigen Test mit $\alpha = 2,5\%$ überprüft und mit 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Sofern nicht anders ausgewiesen wurden alle kontinuierlichen Endpunkte deskriptiv nach Studienarm und Visite dargestellt. Die Darstellung nach 26 Wochen Behandlung erfolgte auf Basis der tatsächlich ausgewerteten Patienten zu Studienende und mit dem Ersetzungsverfahren LOCF. Ergebnisse für Endpunkte, die nicht transformiert werden mussten und die nicht formal analysiert wurden, wurden mit arithmetischem Mittel, SD, Median und Minimum/Maximum dargestellt. Endpunkte, die transformiert (logarithmiert) werden mussten, wurden zusätzlich mit geometrischem Mittel und Variationskoeffizient dargestellt. Parameter, die über die Behandlungsdauer erhoben wurden, wurden graphisch dargestellt, um den zeitlichen Verlauf zu demonstrieren. Sofern nicht anders ausgewiesen, wurden dazu Daten mit LOCF verwendet. Für die Auswertung der primären und sekundären Endpunkte wurde ein ANCOVA-Modell verwendet. Fixe Faktoren im Modell waren Behandlungsarm, vorangegangene antidiabetische Therapie, HbA_{1c}-Stratum zu Studien-</p>

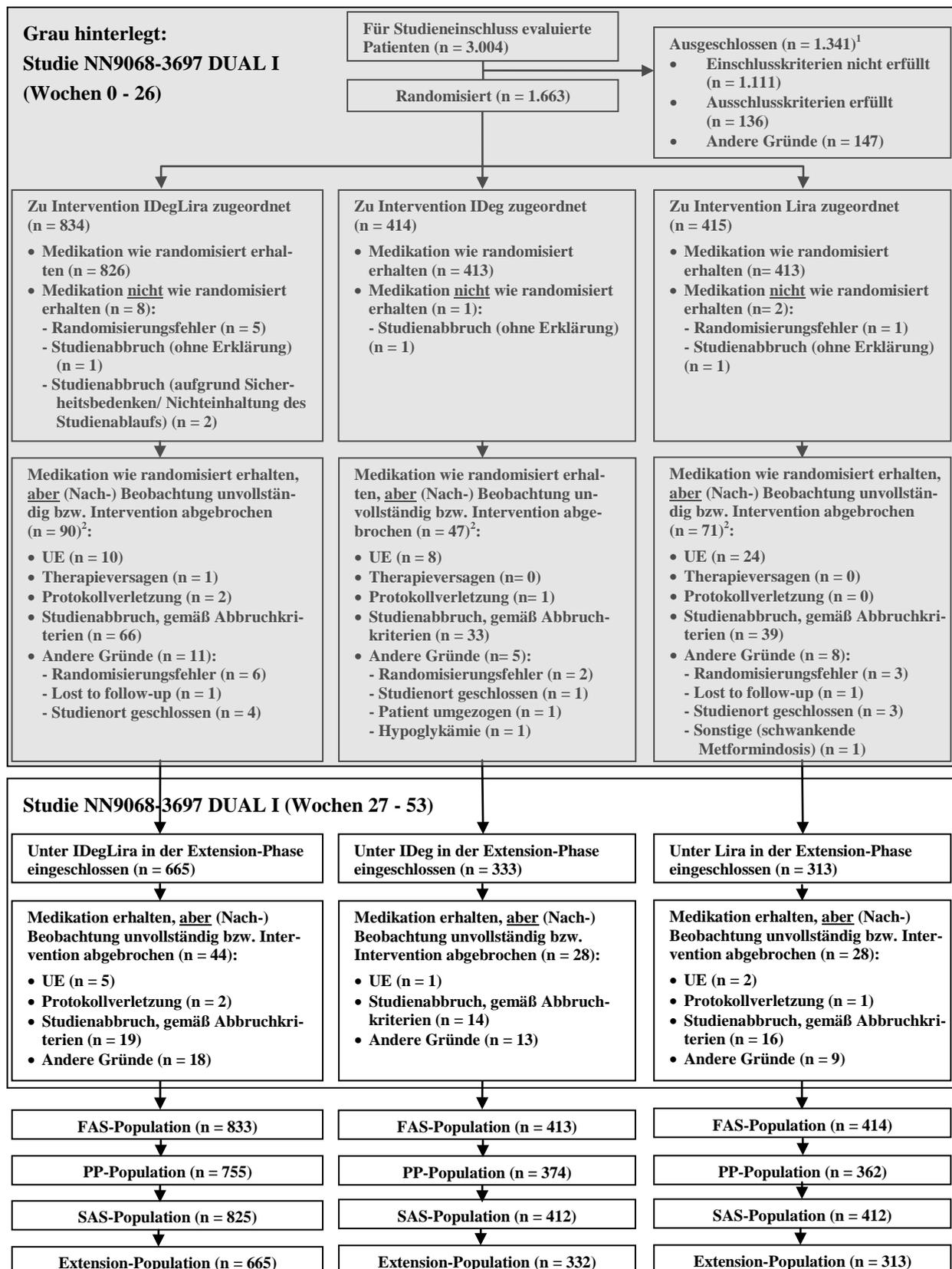
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beginn, Land und Teilnahme an der Sub-Studie; Kovariate war der jeweilige Baseline-Wert des analysierten Parameters.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Form von mittleren Behandlungseffekten (Kleinstquadratmittelwert) und der Änderung im Vergleich zu Studienbeginn. Für alle statistisch ausgewerteten Endpunkte wurden die Mittelwertdifferenzen oder Ratios mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen und zweiseitigem p-Wert dargestellt.</p> <p>Primärer Endpunkt (nicht zutreffend für DUAL I inkl. Extension)</p> <p>(Der primäre Endpunkt war definiert als Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn analysiert mittels ANCOVA-Modell. Die Nicht-Unterlegenheitshypothese von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec wurde bestätigt, wenn das 95 %-Konfidenzintervall für den Behandlungsunterschied vollständig unter 0,3 % lag (entspricht einem einseitigen Test mit einem Signifikanzlevel in Höhe von 2,5 %).</p> <p>Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid vs. Liraglutid wurde bestätigt, wenn das 95 %-Konfidenzintervall für den Behandlungsunterschied vollständig unter 0 % lag (entspricht einem einseitigen Test mit einem Signifikanzlevel in Höhe von 2,5 %). Die Überlegenheitshypothese wurde nur unter Verwendung des FAS geprüft.</p> <p>Das primäre Studienziel wurde nur erreicht, wenn beide Hypothesen bestätigt wurden.</p> <p>Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts zur Nicht-Unterlegenheitshypothese mit der CAS- und der PP-Population durchgeführt).</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>HbA_{1c}-Änderung vom Studienbeginn</p> <p>HbA_{1c}-Änderung nach 52 Wochen wurde per ANCOVA-Modell und anhand des FAS analysiert. Die Analyse wurde anhand der PP-, Extension- und CAS -Populationen zwecks Sensitivität wiederholt.</p> <p>Ersetzungsmethoden (wie in Studie NN9068-3697 (DUAL I)):</p> <p>Lagen Werte zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung vor, wurden letztere (sofern nichts anderes festgelegt wurde) als Wert zu Studienbeginn herangezogen. Lag der Wert zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht vor, wurde der Wert zum Zeitpunkt des Screenings als Wert zu Studienbeginn verwendet.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Verfahren fortgeschrieben. Laborwerte unter der LLOQ (untere Bestimmungsgrenze) wurden auf LLOQ/2 gesetzt.</p> <p>Zusätzlich wurde folgende Sensitivitätsanalyse nur anhand des FAS durchgeführt, um Sensitivität der LOCF-Methode zu bewerten:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse des HbA_{1c} mit wiederholten Messungen zur Überprüfung des LOCF-Ansatzes</p> <p>HbA_{1c}-Responder</p> <p>Analyse erfolgte basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlung, Region, HbA_{1c}-Stratum zu Studienbeginn, Teilnahme an der Sub-Studie und vorangegangener oraler antidiabetischer Behandlung als fixe Faktoren sowie HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als Kovariate; Darstellung der Ergebnisse: OR mit 95 %-KI.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Studie NN9068-3697 DUAL I (26 Wochen):</p> <p>a) Randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 834) • Insulin degludec (n = 414) • Liraglutid (n = 415) <p>b) Intervention erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 826) • Insulin degludec (n = 413) • Liraglutid (n = 413) <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (FAS-Population):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 833) • Insulin degludec (n = 413) • Liraglutid (n = 414) <p>Studie NN9068-3697 (DUAL I inkl. Extension):</p> <p>a) an der Extension-Phase der Studie teilgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 665) • Insulin degludec (n = 333) • Liraglutid (n = 313) <p>b)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 665) • Insulin degludec (n = 333) • Liraglutid (n = 313) <p>c) nicht zutreffend.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlo-	Studie NN9068-3697 DUAL I (Wochen 0 - 26):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	renen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 10) • Therapieversagen (n = 1) • Protokollverletzung (n = 2) • Studienabbruch, gemäß Abbruchskriterien (n = 66) • Andere Gründe (n = 11): <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierungsfehler (n = 6) - Lost to follow-up (n = 1) - Studienort geschlossen (n = 4) • Insulin degludec <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 8) • Therapieversagen (n = 0) • Protokollverletzung (n = 1) • Studienabbruch, gemäß Abbruchskriterien (n = 33) • Andere Gründe (n = 5): <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierungsfehler (n = 2) - Studienort geschlossen (n = 1) - Patient umgezogen (n = 1) - Hypoglykämie (n = 1) • Liraglutid <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 24) • Therapieversagen (n = 0) • Protokollverletzung (n = 0) • Studienabbruch, gemäß Abbruchskriterien (n = 39) • Andere Gründe (n = 8): <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierungsfehler (n = 3) - Lost to follow-up (n = 1) - Studienort geschlossen (n = 3) - Sonstige (schwankende Metformindosis) (n = 1) • Studie NN9068-3697 DUAL Extension, zusätzliche Informationen (Wochen 27 – 53) • Insulin degludec/Liraglutid <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 5) • Protokollverletzung (n = 2) • Studienabbruch, gemäß Abbruchskriterien (n = 19) • Andere Gründe (n = 18) • Insulin degludec <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 1) • Studienabbruch, gemäß Abbruchskriterien (n = 14) • Andere Gründe (n = 13) • Liraglutid <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 2) • Protokollverletzung (n = 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Studienabbruch, gemäß Abbruchskriterien (n = 16) • Andere Gründe (n = 9) <p>Studie NN9068-3697 (DUAL I inkl. Extension), „andere Gründe“ für Studienausschluss (Wochen 0 - 53):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid <ul style="list-style-type: none"> • Andere Gründe (n = 34): <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierungsfehler (n = 11) - Lost to follow-up (n = 1) - Studienort geschlossen (n = 20) - Patient umgezogen (n = 1) - Sonstiges (private Gründe) (n = 1) • Insulin degludec <ul style="list-style-type: none"> • Andere Gründe (n = 17): <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierungsfehler (n = 2) - Studienort geschlossen (n = 12) - Patient umgezogen (n = 2) - Hypoglykämie (n = 1) • Liraglutid <ul style="list-style-type: none"> • Andere Gründe (n = 18): <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierungsfehler (n = 4) - Lost to follow-up (n = 2) - Studienort geschlossen (n = 11) - Sonstige (schwankende Metformindosis) (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 23.05.2011 Studienende: 22.11.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Studienende, keine Angaben über ein ungeplantes Ende vorhanden.
a: nach CONSORT 2010.		

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



¹: Ein Patient konnte mehrere Ein-/Ausschlusskriterien (nicht) erfüllen. Hierzu liegen keine genaueren Angaben vor.

²: Die Patienten, die randomisiert wurden aber die Medikation nicht wie randomisiert erhielten, sind hier nicht mehr berücksichtigt! Im Studienbericht sind die Abbruchzahlen zusammenfassend für die Zeiträume „während bzw. nach der Randomisierung“ („Withdrawn at/after Randomisation“) dargestellt.

IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; Lira: Liraglutid; FAS: Full analysis set; PP: Per protocol; SAS: Safety analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN9068-3912 (DUAL II)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel: Nachweis der Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bezüglich der Senkung des HbA_{1c}-Wertes bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter Behandlung mit Basalinsulin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielt haben.</p> <p>Sekundäres Ziel: Vergleich der Gesamtwirksamkeit und -sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec nach 26 Behandlungswochen</p> <p>Hypothese: Der Nachweis der Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec wurde (basierend auf FAS-Population) als erfüllt betrachtet, wenn das 95 %-KI der Behandlungsunterschiede für den HbA_{1c}-Wert vollständig unter 0 % lag.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>NN9068-3912 (DUAL II) war eine 26-wöchige randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multi-zentrische, multinationale, Treat-to-target Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ($7,5\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$) und einem BMI ≥ 27 kg/m² untersucht wurden.</p> <p>Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuft Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einem der folgenden Studienarme randomisiert: Insulin degludec/Liraglutid (n = 207) und Insulin degludec (n = 206) (Kombination mit Metformin in beiden Studienarmen).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokoll-Amendments und relevante Änderungen der Methodik</p> <p>Die relevanten Änderungen des Studienprotokolls und -methodik wurden alle nach dem Zeitpunkt „First Patient First Visit“ vorgenommen.</p> <p>Protokoll Amendments</p> <p>Es wurden insgesamt 3 wesentliche Amendments des endgültigen Protokolls vom 28.06.2011 vorgenommen (1 global und 2 lokal).</p> <p>Amendment 1 (global) vom 27.01.2012</p> <p>Dieses Amendment beinhaltet folgende Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Grenzen des HbA_{1c}-Einschlusswert von 8,0 - 10,0 % auf 7,5 - 10,0 %, um eine repräsen-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tative Gruppe von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammenzustellen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Flow-Charts: bei der Visite 2 wird die Verbrauchskontrolle der Medikamente zur Überprüfung der Compliance nicht mehr durchgeführt • Klarstellung, dass MESI bei den während des Screenings falsch erfassten Patienten in den eCRF dokumentiert werden sollen, aber zur Beurteilung nicht an das Bewertungskomitee übermittelt werden • Klarstellung, dass alle Laborergebnisse (außer Antikörper-Werte) dem Prüfarzt zur Verfügung gestellt werden müssen • Aufklärung darüber, dass die Uhrzeiten der Blutzucker-Selbstmessungen im Tagebuch des Patienten dokumentiert werden müssen • Änderung des Analyseverfahrens von Calcium-Werten • Aktualisierung der Beschreibung der MESI <p>Amendment 2 (USA) vom 27.01.2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung zur Berichterstattung bei Schwangerschaften • Aktualisierung zur Berichterstattung von SUE in Bezug auf Föten, Neugeborene und Kleinkinder <p>Amendment 3 (Bulgarien) vom 03.04.2012</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die maximal zulässige Dosis des Studienpräparates wurde im Diabetes-Tagebuch festgehalten, nachdem eine Überschreitung dieser Dosis (über 50 Dosierungsschritte) im Rahmen der Visiten festgestellt wurde • Korrektur eines kleinen Fehlers in der Anleitung zur Dosisanpassung <p>Alle relevanten Protokolländerungen hatten weder Einfluss auf den Studienverlauf noch auf die Validität der Studienergebnisse.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einwilligung • Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 • Alter ≥ 18 Jahre • $7,5 \% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0 \%$ • stabile Tagesdosis während mindestens 90 Tage vor dem Screening mit • Basalinsulin z. B. Insulin glargin, Insulin detemir, NPH-Insulin (Gesamt-Tagesdosierung i. H. v. 20-40 Einheiten; individuelle Schwankungen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>i. H. v. $\pm 10\%$ während der 90 Tage vor dem Screening-Termin waren zulässig), in Kombination mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Metformin (≥ 1.500 mg oder maximal verträgliche Dosierung) oder ○ Metformin (≥ 1.500 mg oder maximal verträgliche Dosierung) + SU (\geq Hälfte der maximal zugelassenen Dosierung gemäß dem lokalen Label) oder ○ Metformin (≥ 1.500 mg oder maximal verträgliche Dosierung) + Glinide (\geq Hälfte der maximal zugelassenen Dosierung gemäß dem lokalen Label) <ul style="list-style-type: none"> • BMI ≥ 27 kg/m² • Fähigkeit und Zustimmung zur Durchführung von Blutzuckerselbstmessungen, zum Führen eines Diabetestagebuchs und zur Nutzung des FlexPens® <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit der Studienmedikation oder zugehöriger Arzneimittel • vorherige Teilnahme an dieser Studie • Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind oder werden wollen, stillen oder keine adäquate Verhütung praktizieren • Einnahme von Medikamenten (außer Basalinsulin, Metformin, SU und Glinide), die nach Meinung des Studienleiters den Blutzuckerspiegel beeinflussen könnten (z. B. systemische Kortikosteroide) • Vorangegangene Behandlung mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten (z. B. Exenatid, Liraglutid), DPP-IV Inhibitoren und/oder Insulin-Sensitizern (Thiazolidindionen) innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening • Klinisch signifikante, aktive gastrointestinale, pulmonale, endokrinologische (außer Diabetes mellitus Typ 2), neurologische, urogenitale oder hämatologische Erkrankung • Einnahme jeglicher Studienmedikation innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Eingeschränkte Leberfunktion • Eingeschränkte Nierenfunktion • Calcitonin-Werte ≥ 50 ng/l beim Screening • Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom oder multiplen endokrinen Neoplasien Typ 2 in der (Familien-)Anamnese • Kardiovaskuläre Erkrankungen • Schwerer unkontrollierter behandelter oder unbehandelter Bluthochdruck • Nach Ermessen des Studienleiters: proliferative Retinopathie, die einer akuten Behandlung bedarf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Makulopathie (Makulaödem)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unzurechnungsfähigkeit, mangelnde Bereitschaft oder Sprachbarriere, die ein angemessenes Verständnis der Studienvorgänge oder die Kooperation mit dem Studienpersonal ausschließen • Bekannte oder vermutete Alkohol- oder Betäubungsmittelabhängigkeit • Chronische Pankreatitis oder idiopathische akute Pankreatitis in der Anamnese • Krebserkrankung
4b	Studienorganisation und Ort der Studierendurchführung	<p>64 Studienzentren in 7 Ländern: Bulgarien (6), Schweiz (2), Dänemark (3), Ungarn (3), Indien (6), Slowenien (3), USA (41). Sponsor: Novo Nordisk, Novo Allé, 2800 Bagsværd, Denmark.</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuft Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einem der folgenden Studienarme randomisiert: Insulin degludec/Liraglutid (n = 207) und Insulin degludec (n = 206) (Kombination mit Metformin in beiden Studienarmen; die Therapie mit Metformin wurde während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor der Studie fortgesetzt; eine Anpassungen der Metformin-Dosierung aus Sicherheitsgründen war möglich).</p> <p>Insulin degludec/Liraglutid</p> <p>Insulin degludec/Liraglutid wurde in einem festen Insulin degludec/Liraglutid-Verhältnis in Höhe von 100 Einheiten/3,6 mg pro ml in einem vorgefüllten 3 ml Fertigpen (FlexPen[®]) zur Verfügung gestellt. Insulin degludec/Liraglutid wurde einmal täglich zur gleichen Zeit in Oberschenkel, den Oberarm oder das Abdomen subkutan injiziert. Der Injektionsbereich sollte während der Studie beibehalten werden, ein Wechsel der Einstichstelle innerhalb des Bereichs wurde empfohlen.</p> <p>Die Insulin degludec/Liraglutid-Dosierungseinheiten wurden als Dosisschritte (1 Dosisschritt entspricht 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid) definiert.</p> <p>Die initiale Dosierung von Insulin degludec/Liraglutid betrug 16 Dosisschritt (16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid). Die Insulin degludec/Liraglutid-Dosierung wurde zweimal in der Woche basierend auf dem Mittelwert von 3 NPG-Selbstmessungen, die an 3 aufeinander folgenden Tagen vor der Dosisanpassung durchgeführt wurden, titriert. Die Dosierung wurde in zwei Dosisschritten angepasst (erhöht bzw. gesenkt) mit dem Ziel, einen NPG-Wert in Höhe von 4,0 – 5,0 mmol/l bzw. 72 – 90 mg/dl zu erreichen (siehe Tabelle unten). Die maximale Dosierung betrug 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec/1,8 mg Liraglutid).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<table border="1" data-bbox="794 315 1286 548"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="794 315 1098 383">Mittlere Nüchternplasmaglucoese</th> <th data-bbox="1098 315 1286 383" rowspan="2">Dosisanpassung (Dosischritte oder Einheiten)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="794 383 943 421">mmol/l</th> <th data-bbox="943 383 1098 421">mg/dl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="794 421 943 459">< 4,0</td> <td data-bbox="943 421 1098 459">< 72</td> <td data-bbox="1098 421 1286 459">- 2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 459 943 497">4,0 – 5,0</td> <td data-bbox="943 459 1098 497">72 - 90</td> <td data-bbox="1098 459 1286 497">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 497 943 548">> 5,0</td> <td data-bbox="943 497 1098 548">> 90</td> <td data-bbox="1098 497 1286 548">+ 2</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="794 600 1415 875">Insulin degludec Insulin degludec wurde in einem 3 ml Fertigpen (FlexPen[®]), gefüllt mit 100 Einheiten/mL Insulin degludec, zur Verfügung gestellt. Die initiale Dosierung von Insulin degludec betrug 16 Einheiten. Insulin degludec wurde auf die gleiche Art angewendet und titriert wie Insulin degludec/Liraglutid (siehe Beschreibung oben). Die maximale Dosierung betrug 50 Einheiten.</p> <p data-bbox="794 927 1415 1202">Metformin Metformin war Begleitmedikation und wurde nicht als Studienpräparat betrachtet. Es wurde nicht von Novo Nordisk angeboten, sondern in Übereinstimmung mit den lokalen Anforderungen eingekauft und den Patienten zur Verfügung gestellt. Die Therapie mit Metformin wurde während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor der Studie fortgesetzt.</p>	Mittlere Nüchternplasmaglucoese		Dosisanpassung (Dosischritte oder Einheiten)	mmol/l	mg/dl	< 4,0	< 72	- 2	4,0 – 5,0	72 - 90	0	> 5,0	> 90	+ 2
Mittlere Nüchternplasmaglucoese		Dosisanpassung (Dosischritte oder Einheiten)														
mmol/l	mg/dl															
< 4,0	< 72	- 2														
4,0 – 5,0	72 - 90	0														
> 5,0	> 90	+ 2														
6	Zielkriterien															
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p data-bbox="794 1279 1415 1305">Primärer Endpunkt</p> <ul data-bbox="794 1317 1415 1503" style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 Die Erfassung durch einen Prüfarzt erfolgte während einer Visite in Studienzentrum zu den folgenden Zeitpunkten: Screening, Baseline (Randomisierung = Woche 0) und anschließend in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 26 <p data-bbox="794 1541 1415 1568">Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte:</p> <ul data-bbox="794 1579 1415 1966" style="list-style-type: none"> • Ansprechen nach Woche 26 für folgende Parameter: <ul data-bbox="831 1619 1415 1787" style="list-style-type: none"> ○ tägliche Insulin degludec-Dosis ○ HbA_{1c}-Wert (mehrere Schwellenwerte; tw. i. V. m. Änderung des Körpergewichts und Auftreten von Hypoglykämien) ○ NPG <p data-bbox="831 1794 1415 1854">Erfassung durch Prüfarzt: Wochen 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 26</p> <ul data-bbox="831 1868 1415 1966" style="list-style-type: none"> ○ 9-Punkte-Blutzucker-Profil Erfassung des 9-Punkte-Blutzucker-Profiles: Wochen 0, 12 und 26 														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im Vergleich zum Baseline nach Woche 26 für folgende Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hüftumfang Erfassung: Wochen 0 und 26 ○ Gewichtsveränderung Erfassung: Screening, Wochen 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 ○ Beta-Zell-Funktion Erfassung: Wochen 0, 12 und 26 ○ Blutdruck (systolisch/diastolisch) Erfassung: Screening, Wochen 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 ○ diverse kardiovaskuläre Biomarker Erfassung: Wochen 0, 12 und 26 (highly sensitive C-reactive protein – noch zusätzliche Erfassung beim Screening) ○ Lipidprofil (nüchtern, diverse Werte) Erfassung: Wochen 0, 12 und 26 • Studienabbruch aufgrund des unzureichenden Therapieeffektes <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der UE nach 26 Wochen der Behandlung • Anzahl der therapiebedingten Hypoglykämien <p>Erfassung AEs und Hypoglykämien: kontinuierlich während der ganzen Studienlaufzeit inkl. Follow-up-Phase zwei Mal in der Woche (bei jeder Visite)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung von Baseline zur Woche 26 in <ul style="list-style-type: none"> ○ Puls, Erfassung: Screening, Wochen 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 ○ Klinische Untersuchungen (Körper- und Augenuntersuchung, EKG), Erfassung: Screening, Wochen 12 und 26 (außer Augen- nur Screening und Woche 26) • Laboruntersuchungen, Erfassung: Screening, Wochen 0, 12 und 26 • Urinanalyse, Erfassung: Wochen 0, 12 und 26 • Anti-Insulin degludec/Anti-Liraglutid Antikörper (im Falle des Studienabbruchs musste der Prüfarzt die ausstehenden Untersuchungen der letzten Visiten (33 und 34-Follow-Up-Visite) so schnell wie möglich durchführen Erfassung: Wochen 0, 26 und 27 (außer Anti-Liraglutide Antikörper <i>in vitro</i> neutralising effect – nur Wochen 0 und 27). • Albumin/Kreatinin-Quotient, Erfassung: Screening, Wochen 0, 12 und 26 <p>Die Bewertung ausgewählter UE von besonderem Interesse erfolgte durch ein externes, verblindetes und unabhängiges Bewertungskomitee:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Im ersten Schritt hat die Novo Nordisk-Beurteilungsgruppe (the Novo Nordisk Event Adjudication group (NN-EAG) alle dokumentierten Ereignisse mithilfe der ausgewählten, vordefinierten, MedDRA-basierten SMQs/HLGTs und der anderen passenden Begriffe nach relevanten Ereignissen durchgesehen und alle auffälligen Laborwerte kontrolliert. Die auf diese Weise ausgewählten Ereignisse wurden an ICON (externes unabhängiges Zentrallabor) zwecks einer objektiven Vorauswertung übermittelt. Die durch ICON als relevant eingestufteten Ereignisse wurden an ein externes unabhängiges Beurteilungskomitee übermittelt, das für die Durchführung der laufenden Bewertungen der UE im Rahmen der Studie gegründet wurde. Das Komitee bestand aus den Fachärzten und wurde in drei Sub-Komitees (je nach Fachgebiet) zur Beurteilung der folgenden Ereignisse unterteilt: Kardiovaskuläre Ereignisse (zwei Kardiologen, zwei Neurologen), Pankreatitis-Ereignisse (zwei Gastroenterologen) und Neoplasien und Erkrankungen der Schilddrüse, die Thyreoidektomie erfordern (zwei Onkologen und ein Endokrinologe).</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen der im Studienprotokoll geplanten statistischen Analysen</p> <p>Alle hier beschriebenen Änderungen fanden vor dem Datenbankschnitt statt und wurden im SAP dokumentiert.</p> <p>Übergreifende Analysen</p> <p>Das Safety analysis set (SAS) wurde im Studienprotokoll für die Analyse aller Sicherheitsendpunkte vorgesehen. Zwecks Einheitlichkeit zwischen Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten wird das Full analysis set (FAS) anstatt des SAS für alle statistischen Analysen verwendet, während die zusammenfassenden Ergebnisse aller Sicherheitsendpunkte auf der SAS-Population (wie im Protokoll spezifiziert) basieren. Für alle mittels Log-Transformation analysierten Endpunkte werden die geometrischen Mittelwerte dargestellt.</p> <p>Ersetzen der Kovariate „Land“ durch „Region“</p> <p>Wegen der geringen Anzahl Studienteilnehmer in der Schweiz wird die Kovariate „Land“ durch „Region“ für binäre und abzählbare Endpunkte ersetzt.</p> <p>Completer analyses set</p> <p>Einführung einer „Completers“-Analyse-Population, um weitere Sensitivitätsanalysen der Nicht-Unterlegenheitshypothese durchführen zu können.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Abschnitt 18.2.2 des Studienprotokolls beinhaltet die fehlerhafte Angabe, dass der HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn (Woche 0) als abhängige Variable bei der Analyse mit wiederholten Messungen eingesetzt wurde. Stattdessen wurde der HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn als eine Kovariate eingesetzt und der Interaktionsterm zwischen HbA_{1c}-Wert und der Visite wurde in das Modell aufge-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nommen.</p> <p>Da die Datenintegrität des Studienzentrums 105 beeinträchtigt war, wurden alle Patienten dieses Studienzentrums aus allen Analysepopulationen (FAS, SAS und CAS) ausgeschlossen. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit und ohne Daten vom Studienzentrum 105 wiederzugeben, wurden Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt (HbA_{1c}), SUE und Hypoglykämien durchgeführt.</p> <p>Einführung von zwei zusätzlichen unterstützenden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Responder (< 7,0 %) (ADA-Definition) ohne Auftreten von bestätigten Hypoglykämien und Gewichtszunahme • HbA_{1c}-Responder (≤ 6,5 %) (IDF-Definition) ohne Auftreten von bestätigten Hypoglykämien und Gewichtszunahme <p>Hinzufügen des Körpergewichts als Kovariate im logistischen Regressionsmodell</p> <p>Für die Analyse der folgenden Responder-Endpunkte, wurde „Körpergewicht“ als Kovariate im logistischen Regressionsmodell berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}-Responder (< 7,0 %) (ADA-Definition) ohne Gewichtszunahme • HbA_{1c}-Responder (≤ 6,5 %) (IDF-Definition) ohne Gewichtszunahme • HbA_{1c}-Responder (< 7,0 %) (ADA-Definition) ohne Auftreten von bestätigten Hypoglykämien und Gewichtszunahme • HbA_{1c}-Responder (≤ 6,5 %) (IDF-Definition) ohne Auftreten von bestätigten Hypoglykämien und Gewichtszunahme <p>Blutzuckerselbstmessungen - 9-Punkte-Blutzucker-Profil</p> <p>Die in Abschnitt 18.2.4 des Studienprotokolls enthaltene fehlerhafte Angabe darüber, dass der Interaktionsterm „HbA_{1c}-Stratum zu Studienbeginn*Zeit“ als fixer Faktor im statistischen Modell dieses Endpunkts berücksichtigt wird, wurde entfernt.</p> <p>Insulindosis nach 26 Behandlungswochen</p> <p>Das Studienprotokoll beinhaltete eine fehlerhafte Angabe darüber, dass die empfohlene Insulindosis nach 26 Behandlungswochen zu analysieren war. Stattdessen wurde die tatsächliche Insulindosis nach 26 Behandlungswochen analysiert.</p> <p>Proinsulin-Insulin-Verhältnis</p> <p>Das Studienprotokoll beinhaltete eine fehlerhafte Angabe darüber, dass das Insulin-Proinsulin-Verhältnis analysiert werden musste. Um die Konsistenz mit vorangegangenen Novo Nordisk Studien zu bewahren, wurde stattdessen das Proinsulin-Insulin-Verhältnis zusam-</p>

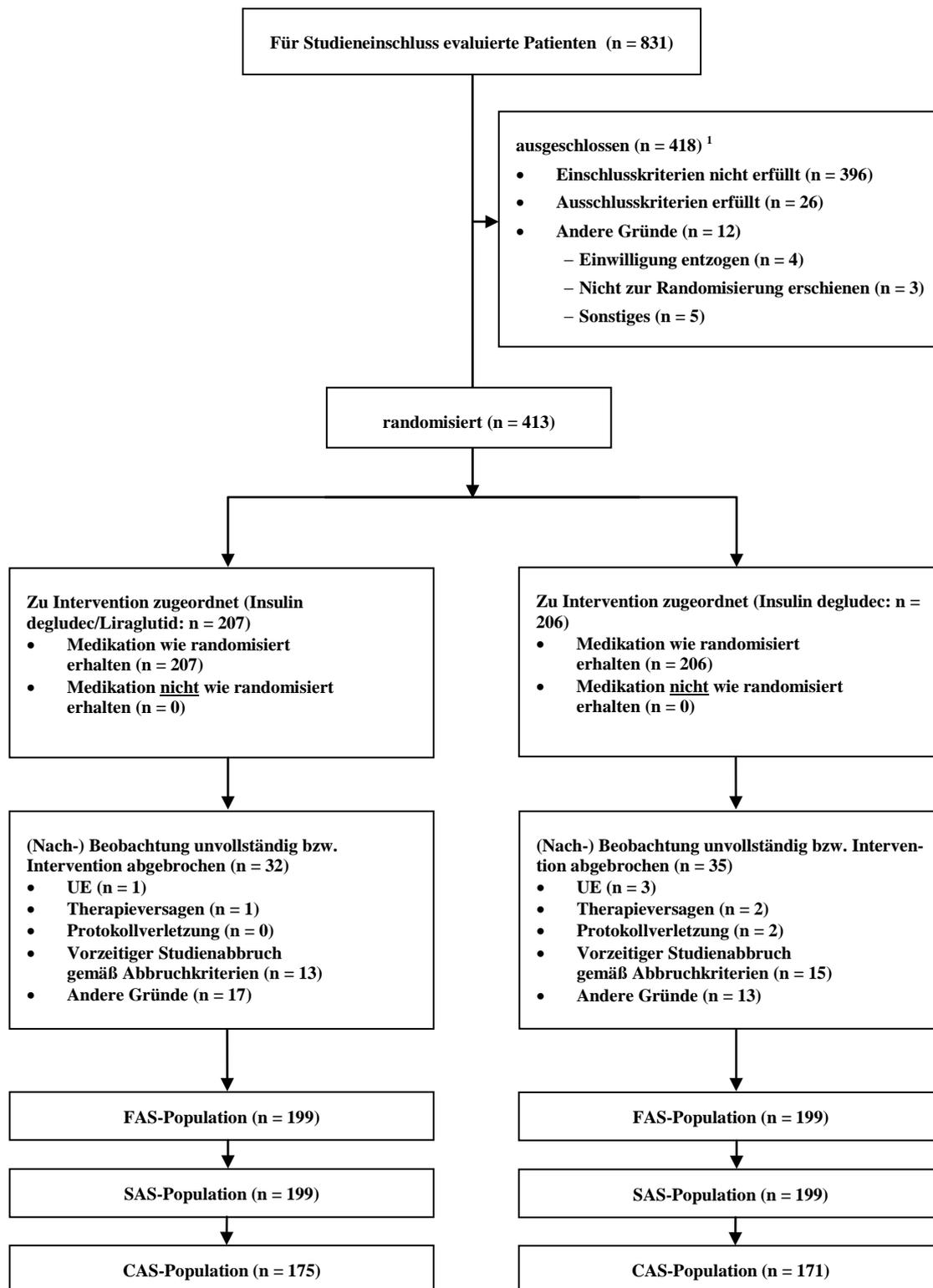
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mengefasst und analysiert.</p> <p>Nächtliche Hypoglykämien</p> <p>Neben den bestätigten Hypoglykämien wurden die therapiebedingten nächtlichen Hypoglykämien (Ereignis im Zeitraum 00:01 – 05:59 Uhr) zu den Sicherheitsauswertungen von Insulin degludec/Liraglutid hinzugefügt.</p> <p>Änderungen der Auswertungsmethoden der Zielkriterien nach Studienbeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wegen der geringen Anzahl Studienteilnehmer in der Schweiz wurde „Land“ durch „Region“ als einer der fixen Faktoren im statistischen Modell des Endpunkts „Therapieabbruch wegen mangelnder Wirksamkeit“ ersetzt. • Änderungen in statistischen Modell bezüglich des Parameters PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde mithilfe eines zweiseitigen t-Tests (5 %) berechnet. Der Gruppenunterschied (Mittelwertdifferenz) bzgl. des primären Endpunkts wurde auf 0,4 % bei einer SD in Höhe von 1,2 % geschätzt.</p> <p>Basierend auf diesen Annahmen wurde eine Fallzahl von 191 Patienten pro Studienarm bestimmt, damit das primäre Ziel mit einer 90 %-igen Power erreicht werden kann.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die nach dem Screening als teilnahmeberechtigt eingestuft Patienten wurden bei Visite 2 mithilfe eines IV/WRS im Verhältnis 1:1 zu Insulin degludec/Liraglutid + Metformin oder Insulin degludec/Liraglutid + Metformin randomisiert.</p> <p>Dazu wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste hinterlegt.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die im Verhältnis 1:1 randomisierten Patienten wurden nach vorangegangener Behandlung (Basalinsulin + Metformin oder Basalinsulin + Metformin und SU oder Glinide) stratifiziert, um eine gleiche Verteilung von Patienten mit unterschiedlicher Vorbehandlung in beiden Behandlungsarmen zu gewährleisten.
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zutei-</p>	Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 erfolgte mittels eines IV/WRS von Novo Nordisk.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	lung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	a) die computergenerierte Randomisierungsliste wurde von NovoNordisk zur Verfügung gestellt b) die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt c) die Gruppenteilung erfolgte mittels eines IVRS oder IWRS
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?	DUAL II war eine doppelblinde Studie. Die Messung des HbA _{1c} -Wertes erfolgte in einem externen verblindeten Zentrallabor. Ein Teil der in dieser Nutzenbewertung betrachteten MESI (Medical event of special interest) wurde von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienpräparate der zwei Arme waren optisch identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Definition der für die Analysen herangezogenen Patientenpopulationen</p> <p>Folgende Patientenpopulationen wurden gemäß den ICH-E9-Richtlinien für die Analysen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis Set (FAS); umfasst alle randomisierten Patienten. Nur in Ausnahmefällen konnten Patienten aus der FAS-Population ausgeschlossen werden, was ausführlich begründet und dokumentiert werden musste. Die Auswertungen anhand der FAS-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip; die Patienten wurden „wie randomisiert“ in den Analysen erfasst. • Safety Analysis Set (SAS); umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienpräparats oder Komparators erhalten haben. Bei den Auswertungen anhand der SAS-Population wurden die Patienten „wie behandelt“ erfasst • Completer Analysis Set (CAS); umfasst alle randomisierten Patienten, die Visite 33 abgeschlossen haben; die Patienten wurden „wie randomisiert“ in den Analysen erfasst. <p>Statistische Methoden</p> <p>Sofern nicht anders ausgewiesen wurden alle kontinuierlichen Endpunkte deskriptiv nach Studienarm und Visite dargestellt. Die Darstellung nach 26 Wochen Behandlung erfolgte sowohl auf Basis der tatsächlich ausgewerteten Patienten zu Studienende als auch mit dem Ersetzungsverfahren LOCF. Endpunkte, die nicht transformiert wurden und die nicht formal analysiert wurden, wurden mit ihrem arithmetischen Mittel, SD, Median und Minimum/Maximum dargestellt. Endpunkte, die transformiert (logarithmiert) wurden, wurden mit ihrem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>geometrischen Mittel und Variationskoeffizienten dargestellt.</p> <p>Parameter, die über die Behandlungsdauer erhoben wurden, wurden graphisch dargestellt, um den Verlauf über die Zeit wiederzugeben. Sofern nicht anders ausgewiesen, wurden dazu Daten mit LOCF als Ersetzungsverfahren verwendet.</p> <p>Für die Auswertung der primären und sekundären Endpunkte wurde standardmäßig ein ANCOVA-Modell herangezogen. Fixe Faktoren im Modell waren Behandlungarm, vorangegangene antidiabetische Therapie und Land; Kovariate war der Wert zu Studienbeginn des analysierten Parameters.</p> <p>Die Variable „vorangegangene antidiabetische Therapie“ wurde für die Stratifizierung verwendet und hatte zwei Ausprägungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basalinsulin (z. B. Insulin glargin, Insulin detemir, NPH-Insulin) + Metformin • Basalinsulin + Metformin + SU oder Glinide. <p>Die diesbezüglichen Werte wurden den Screening-Unterlagen entnommen. Die randomisierten Patienten, die eine andere Medikation als Basalinsulin, Metformin und SU oder Glinide erhielten (d. h. falsch randomisierte Patienten), wurden „wie randomisiert“ erfasst.</p> <p>Die Darstellung der Schätzergebnisse erfolgte in Form von Kleinstquadratmittelwerten und der Änderung im Vergleich zu Studienbeginn. Für alle statistisch untersuchten Endpunkte wurden die Mittelwertdifferenzen (oder Ratios für die logarithmierte Endpunkte) mit dazugehörigem 95 %-Konfidenzintervall und 2-seitigem p-Wert dargestellt.</p> <p>Die Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec/Liraglutid wurde als bestätigt (und somit das primäre Studienziel als erreicht) angesehen, wenn das 95 %-Konfidenzintervall bezüglich des Endpunkts HbA_{1c}-Änderung vollständig unter einem Gruppenunterschied von 0 % lag. Die Überlegenheitshypothese wurde nur anhand des FAS berechnet.</p> <p>Ersetzungsmethoden</p> <p>Waren Werte zum Screening (Visite1) und zur Randomisierung (Visite 2) vorhanden, wurden die Werte zur Randomisierung als Werte zu Studienbeginn erfasst (sofern nicht anders ausgewiesen). Bei Fehlen der Werte zur Randomisierung, wurden die Werte zum Screening als Werte zu Studienbeginn erfasst.</p> <p>Alle fehlenden Werte während der Studiendauer wurden mittels LOCF-Verfahren fortgeschrieben (auch für die CAS -Population). Laborwerte unter der LLOQ wurden auf LLQ/2 imputiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 207) • Insulin degludec (n = 206) b) Intervention erhalten: <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 207) • Insulin degludec (n = 206) c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (FAS-Population): <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 199) • Insulin degludec (n = 199)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 32) <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 1) • Therapieversagen (n = 1) • Protokollverletzung (n = 0) • Vorzeitiger Studienabbruch, gemäß Abbruchkriterien (n = 13) • Andere Gründe (n = 17) • Insulin degludec (n = 35) <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 3) • Therapieversagen (n = 2) • Protokollverletzung (n = 2) • Vorzeitiger Studienabbruch, gemäß Abbruchkriterien (n = 15) • Andere Gründe (n = 13)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 28.11.2011 Studienende: 04.10.2012 Das Screening (Visite 1 im Studienzentrum) erfolgte maximal 14 vor der Randomisierung (Visite 2 im Studienzentrum). Aufgrund der langen Halbwertszeit von Insulin degludec/Liraglutid wurden die Untersuchungen der Visite 34 frühestens sieben Tage nach der letzten Behandlung durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Studienende, keine Angaben über ein ungeplantes Ende vorhanden.
a: nach CONSORT 2010.		

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



¹: Ein Patient konnte mehrere Ein-/Ausschlusskriterien (nicht) erfüllen. Hierzu liegen keine genaueren Angaben vor.

CAS: Completer analysis set; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; FAS: Full analysis set; SAS: Safety analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN9068-3952 (DUAL V)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Primäres Ziel war die Bestätigung der Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid bei der Kontrolle des Blutzuckers bei vormals mit Insulin glargin behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.</p> <p>Hierfür sollte die Änderung des HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn mit dem nach 26-wöchiger Behandlungsdauer verglichen werden. Dabei wurde eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,30 % für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin zugrunde gelegt.</p> <p>Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin, beide in Kombination mit Metformin</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III-Studie, multinational, multizentrisch, 26-wöchig, randomisiert, zweiarmig, offen, Treat-to-Target Studie (Zuteilungsverhältnis 1:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab drei substantielle Protokolländerungen. Die ersten beiden Änderungen wurden vor Beginn der Studie implementiert.</p> <p>Die lokale Protokolländerung Nr. 3 bezog sich auf die Schließung eines Studienzentrums in Griechenland und erfolgte nach Studienbeginn.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weibliche oder männliche Patienten ≥ 18 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 • HbA_{1c}-Wert zwischen einschließlich 7,0-10,0 % • BMI ≤ 40 kg/m² • Laufende Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombination von Insulin glargin mit Metformin für mindestens 90 Tage vor der ersten Visite <ul style="list-style-type: none"> ○ Stabile Tagesdosis von Insulin glargin zwischen 20 und 50 Einheiten (beides eingeschlossen) für mindestens 56 Tage vor der und am Tag der ersten Visite mit einer erlaubten individuellen Schwankung von ± 10 % ○ Stabile Tagesdosis von Metformin ≥ 1500 mg oder maximal tolerierte Dosis für mindestens 90 Tage vor Visite 1 • Fähigkeit und Willen dem Protokoll zu folgen einschließlich der Blutzuckerselbstkontrolle (SMPG-Profil), das Studientagebuch zu führen und einen vorgefüllten Pen zu benutzen • Schriftliche Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienwirkstoff oder anderen Inhaltsstoffen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vormalige Teilnahme an der Studie (Teilnahme als Screening definiert) • Schwangere oder stillende Frauen; Frauen, die versuchen schwanger zu werden oder nicht ausreichende Kontrazeptiva verwenden <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Argentinien</u>: Barrieremethoden (Kondom oder Diaphragma) mit Spermiziden, kontrazeptive Tabletten oder intrauterine Hilfsmittel (IUD, intrauterine devices). Methoden der Geburtenkontrolle werden durch den Sponsor erstattet. ○ <u>Spanien</u>: Akzeptierte Formen der Geburtenkontrolle (Barrieremethoden, kontrazeptive Tabletten, intrauterine Hilfsmittel (IUD, intrauterine devices), Sterilisation, bestätigtes Hormonimplantat, kontrazeptive Pflaster) • Einnahme eines sich in der Forschung befindlichen Medikamentes innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1 • Einnahme von oralen Antidiabetika (OADs) (ausgenommen Metformin) innerhalb von 90 Tagen vor Visite 1 • Derzeitige Einnahme von Begleitmedikation (ausgenommen Metformin und Insulin glargin) oder erwartete Änderung der Begleitmedikation, die den Glucosestoffwechsel erheblich beeinflussen würde (systemische Corticosteroide) • Vorherige Behandlung und/oder derzeitige Behandlung mit <ul style="list-style-type: none"> ○ anderen Insulinen als Basalinsulin, z. B. prandiales oder Mischinsulin ○ GLP-1 Rezeptor-Agonisten (z. B. Exenatid, Liraglutid) • Eingeschränkte Leberfunktion (ALAT $\geq 2,5$ x Obergrenze des Normbereichs (upper normal limit, UNR)) • Eingeschränkte Nierenfunktion (Serum-Kreatinin ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$ für Männer und ≥ 125 $\mu\text{mol/l}$ für Frauen oder übereinstimmend mit der lokalen Kontraindikation für Metformin) • Calcitoninwert an Visite 1 ≥ 50 ng/l • Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) oder multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2) in persönlicher oder Familienhistorie • Kardiovaskuläre Erkrankungen wie kongestive Herzinsuffizienz (NYHA III-IV), Instabile Angina Pectoris, Schlaganfall und/oder Herzinfarkt innerhalb der letzten 26 Wochen vor Visite 1 und/oder geplante Revaskularisierung (peripher, koronar, Halsschlagader) • Schwerer unkontrollierter oder unbehandelter Bluthochdruck (definiert als systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Argentinien</u>: Schwerer unkontrollierter behandelter oder unbehandelter Bluthochdruck (definiert als systolischer Blutdruck ≥ 150 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg) • Proliferative Retinopathie, die akut behandlungsbedürftig ist, oder Makulopathie (Makulaödeme) • Patienten mit klinisch signifikanten, bestehenden Erkrankungen des gastrointestinalen, pulmonalen, endokrinen (ausgenommen Diabetes mellitus Typ 2), neurologischen, urogenitalen oder hämatologischen Systems, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinträchtigen können oder ein zusätzliches Risi-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ko bei der Einnahme des Studienmedikaments darstellen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronische Pankreatitis oder idiopathische akute Pankreatitis • Mentale Unfähigkeit, Unwillen oder Sprachbarrieren, die ein angemessenes Verstehen der Studienprozeduren oder Kooperation mit dem Studienpersonal ausschließen • Missbrauch von Alkohol, Betäubungsmitteln oder illegalen Drogen • Krebs oder Krebs-Vorerkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre (ausgenommen Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) • <u>Argentinien</u>: Bestehender diabetischer Ulkus oder Patienten mit diabetischem Fuß (Ulkus und/oder Amputation) im Jahr vor der 1. Visite
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>26-wöchige, multizentrische, kontrollierte, randomisierte, zweiarmige, offene Studie, die an 94 Zentren in 10 Ländern durchgeführt wurde: 5 Zentren in Argentinien, 6 Zentren in Australien, 6 Zentren in Griechenland, 4 Zentren in Ungarn, 5 Zentren in Mexiko, 11 Zentren in Russland, 11 Zentren in der Slowakei, 4 Zentren in Südafrika, 6 Zentren in Spanien, 36 Zentren in den USA</p> <p>Sponsor: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Dänemark</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Teilnahmeberechtigte Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Insulin degludec/Liraglutid + Metformin oder Insulin glargin + Metformin eingeteilt: Die Patienten beendeten Ihre laufende Therapie mit handelsüblichem Insulin glargin und starteten mit der Studienmedikation. Die Einnahme von Metformin wurde unverändert fortgesetzt.</p> <p>Insulin degludec/Liraglutid</p> <p>Insulin degludec/Liraglutid wurde 1-mal täglich - jeweils zur selben Zeit - subkutan injiziert, beginnend mit 16 Dosisschritten (entsprechen 16 Einheiten Insulin degludec/ 0,6 mg Liraglutid). Dosisanpassungen erfolgten 2-mal wöchentlich basierend auf dem Mittelwert dreier vorangegangener NPG-Selbstmessungen an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Dabei wurde die Dosis immer in Höhe von zwei Dosisschritten Insulin degludec/Liraglutid angepasst bis der Zielwert 4,0 - 5,0 mmol/l (72 – 90 mg/dl) erreicht war. Die Maximaldosis von Insulin degludec/Liraglutid war mit 50 Dosisschritten (entsprechen 50 Einheiten Insulin degludec/1,8 mg Liraglutid) festgelegt.</p> <p>Insulin glargin</p> <p>Das der Studie verwendete Insulin glargin wurde durch das studieneigene Insulin glargin ersetzt. Insulin glargin wurde einmal täglich subkutan injiziert, beginnend mit der vor dem Studienstart verabreichten Dosis von Insulin glargin. Dosisanpassungen erfolgten 2-mal wöchentlich basierend auf dem Mittelwert dreier vorangegangener NPG-Selbstmessungen an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Dabei wurde die Dosis immer in Höhe von zwei Einheiten Insulin glargin angepasst bis der Zielwert 4,0 - 5,0 mmol/l (72 – 90 mg/dl) erreicht war. Eine Maximaldosis für Insulin glargin wurde nicht definiert.</p> <p>Metformin</p> <p>Metformin war als Begleitmedikation vorgesehen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Metformin galt nicht als Prüfmedikation und wurde nicht von Novo Nordisk bereitgestellt.</p> <p>Die Therapie mit Metformin wurde während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor der Studie fortgesetzt (Dosisreduktion im Falle von Sicherheitsbedenken war erlaubt).</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26-wöchiger Behandlungsdauer <p>Sekundäres Ziel: Sekundäre Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Nachweis der Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin nach 26-wöchiger Behandlungsdauer in einem oder mehreren der folgenden Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung des HbA_{1c}-Wertes seit Studienbeginn ○ Bestätigte Hypoglykämien ○ Änderung des Körpergewichts seit Studienbeginn • Der Vergleich der Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin glargin nach 26-wöchiger Behandlungsdauer <p>Sekundäre confirmatorische Endpunkte: Im Falle der Bestätigung des primären Endpunktes (Änderung des HbA_{1c}-Wertes) sollte eine Bewertung der Überlegenheit in Bezug auf folgende Endpunkte erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Körpergewichts ausgehend vom Ausgangswert und nach 26-wöchiger Behandlung • Anzahl der behandlungsbedingten bestätigten Hypoglykämien während der 26-wöchigen Behandlungsdauer <p>Unterstützende sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulindosis nach 26-wöchiger Behandlung • Responder nach 26-wöchiger Behandlung (ja/nein): <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA_{1c}-Wert < 7 % ○ HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme ○ HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Hypoglykämien während der letzten 12 Behandlungswochen ○ HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Hypoglykämien während der letzten 12 Behandlungswochen und ohne Gewichtszunahme ○ HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % ○ HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % ohne Gewichtszunahme ○ HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % ohne Hypoglykämien während der letzten 12 Behandlungswochen ○ HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % ohne Hypoglykämien während der letzten 12 Behandlungswochen und ohne Gewichtszunahme • Änderung vom Ausgangswert nach 26-wöchiger Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ NPG ○ Bauchumfang ○ Systolischer und diastolischer Blutdruck ○ Durchschnitt des 9-Punkt-Profiles, definiert als der Bereich unter dem Profil (Trapezoidalmethode) geteilt durch den Zeitpunkt der Messung ○ Steigerungen der post-prandialen Plasmaglukose (PG) (vor der Mahlzeit bis 90 Minuten danach für Frühstück, Mittagessen und Abendessen). Die Durchschnittssteigerung über alle Mahlzeiten wird von dem Durchschnitt aller verfügbaren Mahlzeitensteigerungen hergeleitet <ul style="list-style-type: none"> • Nüchternwerte von C-Peptid, Insulin und Glucagon nach 26-wöchiger Behandlung • Nüchternwerte des Lipidprofils (Cholesterol, LDL, HDL, VLDL, Triglyzeride und freie Fettsäuren) nach 26-wöchiger Behandlung <p>Unterstützende sekundäre Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse während der 26-wöchigen Behandlung • Anzahl der behandlungsbedingten nächtlichen bestätigten Hypoglykämien während der 26-wöchigen Behandlung • Änderung der Laborwerte vom Ausgangswert bis nach 26-wöchiger Behandlung (Biochemie, Hämatologie, Calcitonin, Amylase und Lipase) <p>Zusätzliche Einbeziehung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung von patientenberichteten Endpunkten (PRO) nach 26-wöchiger Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ○ TRIM-D ○ SF-36 - Qualitative Ergebnisse aus einem Fragebogen zur Erfassung der Gründe für nicht optimal titrierte Patienten mit Insulin glargin zum Zeitpunkt des Studienbeginns („titration barrier questionnaire“) <p>Erhebungszeitpunkte der Endpunkte (Protokoll, Version 4.0 vom 03.10.2013, Auszug aus dem Flow chart, Table 2-1 – Trial assessments and schedule)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
		<p>Protocol Trial ID: NN9068-3952 UTN: U1111-1135-1003 Date: 03 October 2013 Status: 4.0 Page: Final 13 of 96 Novo Nordisk EudraCT No.: 2012-004413-14 Version: 4.0 Page: Final 14 of 96 Novo Nordisk</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Trial Period:</th> <th>Screen</th> <th>Random</th> <th colspan="19">Treatment Period</th> <th>EOT</th> <th>FU</th> </tr> <tr> <th>Visit number (V) Phone contact (P)¹</th> <th>V1</th> <th>V2</th> <th>V3</th> <th>V4</th> <th>P5</th> <th>V6</th> <th>P7</th> <th>P8</th> <th>P9</th> <th>V10</th> <th>P11</th> <th>P12</th> <th>P13</th> <th>V14</th> <th>P15</th> <th>P16</th> <th>P17</th> <th>V18</th> <th>P19</th> <th>P20</th> <th>P21</th> <th>V22</th> <th>P23</th> <th>P24</th> <th>P25</th> <th>P26</th> <th>P/V27²</th> <th>V28</th> <th>V29³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Time of visit</td> <td>Weeks</td> <td>-2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>11</td> <td>12</td> <td>13</td> <td>14</td> <td>15</td> <td>16</td> <td>17</td> <td>18</td> <td>19</td> <td>20</td> <td>21-24</td> <td>25</td> <td>26</td> <td>27</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Visit window</td> <td>Days</td> <td>±14</td> <td></td> <td>±3</td> </tr> <tr> <td colspan="31">EFFICACY</td> </tr> <tr> <td colspan="31">Body measurement:</td> </tr> <tr> <td>Body weight⁴</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>BMI</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Height</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Waist circumference</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="31">Glucose metabolism</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c}</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Fasting plasma glucose</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Fasting C-peptide</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fasting proinsulin</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fasting human insulin</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lipids</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="31">Self measured plasma glucose</td> </tr> <tr> <td>Once daily⁵</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Spot profile⁶</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="31">SAFETY</td> </tr> <tr> <td colspan="31">Adverse events:</td> </tr> <tr> <td>Hypoglycaemic episodes</td> <td></td> <td>x</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Body weight should be measured fasting in accordance with the protocol, without shoes and only wearing light clothing ² Once daily SMPG should be measured fasting before breakfast. Diabetes medication should be withheld until after the SMPG measurement ³ Spot profile should be measured within one week prior to the site visit (on a day where unusual strenuous exercises is not anticipated). At Visit 2, 14 and 28 the pre-breakfast measurement from the once daily fasting SMPG will be a part of the 0-point profile</p> <p>Protocol Trial ID: NN9068-3952 UTN: U1111-1135-1003 Date: 03 October 2013 Status: 4.0 Page: Final 14 of 96 Novo Nordisk</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Trial Period:</th> <th>Screen</th> <th>Random</th> <th colspan="19">Treatment Period</th> <th>EOT</th> <th>FU</th> </tr> <tr> <th>Visit number (V) Phone contact (P)¹</th> <th>V1</th> <th>V2</th> <th>V3</th> <th>V4</th> <th>P5</th> <th>V6</th> <th>P7</th> <th>P8</th> <th>P9</th> <th>V10</th> <th>P11</th> <th>P12</th> <th>P13</th> <th>V14</th> <th>P15</th> <th>P16</th> <th>P17</th> <th>V18</th> <th>P19</th> <th>P20</th> <th>P21</th> <th>V22</th> <th>P23</th> <th>P24</th> <th>P25</th> <th>P26</th> <th>P/V27²</th> <th>V28</th> <th>V29³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Time of visit</td> <td>Weeks</td> <td>-2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>11</td> <td>12</td> <td>13</td> <td>14</td> <td>15</td> <td>16</td> <td>17</td> <td>18</td> <td>19</td> <td>20</td> <td>21-24</td> <td>25</td> <td>26</td> <td>27</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Visit window</td> <td>Days</td> <td>±14</td> <td></td> <td>±3</td> </tr> <tr> <td colspan="31">ECG</td> </tr> <tr> <td>ECG</td> <td></td> <td>x⁴</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="31">Eye examination</td> </tr> <tr> <td>Eye examination</td> <td></td> <td>x⁵</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="31">Physical examination</td> </tr> <tr> <td>Physical examination</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="31">Vital signs</td> </tr> <tr> <td>Systolic and diastolic blood pressure</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pulse, timing</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Biochemistry</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Haematology</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Calcium</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="31">Pregnancy test</td> </tr> <tr> <td>Blood sample</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Urine-sticks⁶</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td>x</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="31">OTHER ASSESSMENTS</td> </tr> <tr> <td colspan="31">PRO questionnaires:</td> </tr> <tr> <td>TREND</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SF-36</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Barriers to titration</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="31">TRIAL MATERIAL</td> </tr> <tr> <td>Dispensing visit</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>x</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>⁴ ECG obtained within 2 weeks prior to Visit 2 as part of routine practice may replace the screening assessment, if results are available for evaluation at Visit 2 ⁵ ECG obtained within 2 weeks prior to Visit 28 is acceptable, if results are available for evaluation at Visit 28 ⁶ Eye examination, obtained within 12 weeks prior to Visit 2 as part of routine practice, may replace the screening assessment if results are available for evaluation at Visit 2 ⁷ Eye examination, obtained within 2 weeks prior to Visit 28, is acceptable if results are available for evaluation at Visit 28 ⁸ For females of childbearing potential a urine pregnancy test should be performed at site, if pregnancy is suspected or if a menstrual period is missed. If the subject reports missing menstrual period at a phone contact, the subject will have to attend the site for an unscheduled visit as soon as possible to have urine pregnancy test performed. If positive a confirmatory serum hCG test should be sent to the central laboratory</p>	Trial Period:	Screen	Random	Treatment Period																			EOT	FU	Visit number (V) Phone contact (P) ¹	V1	V2	V3	V4	P5	V6	P7	P8	P9	V10	P11	P12	P13	V14	P15	P16	P17	V18	P19	P20	P21	V22	P23	P24	P25	P26	P/V27 ²	V28	V29 ³	Time of visit	Weeks	-2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21-24	25	26	27			Visit window	Days	±14		±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	EFFICACY																															Body measurement:																															Body weight ⁴		x	x				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	BMI		x																													Height		x																													Waist circumference		x												x																	Glucose metabolism																															HbA _{1c}		x	x					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Fasting plasma glucose		x	x					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Fasting C-peptide		x																														Fasting proinsulin		x													x																	Fasting human insulin		x													x																		Lipids		x													x																		Self measured plasma glucose																															Once daily ⁵				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Spot profile ⁶		x																															SAFETY																															Adverse events:																															Hypoglycaemic episodes		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Trial Period:	Screen	Random	Treatment Period																			EOT	FU	Visit number (V) Phone contact (P) ¹	V1	V2	V3	V4	P5	V6	P7	P8	P9	V10	P11	P12	P13	V14	P15	P16	P17	V18	P19	P20	P21	V22	P23	P24	P25	P26	P/V27 ²	V28	V29 ³	Time of visit	Weeks	-2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21-24	25	26	27			Visit window	Days	±14		±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	ECG																															ECG		x ⁴																															Eye examination																															Eye examination		x ⁵																																Physical examination																															Physical examination		x																																Vital signs																															Systolic and diastolic blood pressure		x	x												x																			Pulse, timing		x	x												x																				Biochemistry		x	x												x																				Haematology		x	x												x																					Calcium		x	x												x																					Pregnancy test																															Blood sample		x																																		Urine-sticks ⁶		x	x	x	x			x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x			OTHER ASSESSMENTS																															PRO questionnaires:																															TREND		x													x																					SF-36		x													x																						Barriers to titration		x																																			TRIAL MATERIAL																															Dispensing visit		x						x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		
Trial Period:	Screen	Random	Treatment Period																			EOT	FU																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Visit number (V) Phone contact (P) ¹	V1	V2	V3	V4	P5	V6	P7	P8	P9	V10	P11	P12	P13	V14	P15	P16	P17	V18	P19	P20	P21	V22	P23	P24	P25	P26	P/V27 ²	V28	V29 ³																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Time of visit	Weeks	-2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21-24	25	26	27																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Visit window	Days	±14		±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
EFFICACY																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Body measurement:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Body weight ⁴		x	x				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
BMI		x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Height		x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Waist circumference		x												x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Glucose metabolism																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
HbA _{1c}		x	x					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Fasting plasma glucose		x	x					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Fasting C-peptide		x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Fasting proinsulin		x													x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Fasting human insulin		x													x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Lipids		x													x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Self measured plasma glucose																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Once daily ⁵				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Spot profile ⁶		x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
SAFETY																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Adverse events:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Hypoglycaemic episodes		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Trial Period:	Screen	Random	Treatment Period																			EOT	FU																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Visit number (V) Phone contact (P) ¹	V1	V2	V3	V4	P5	V6	P7	P8	P9	V10	P11	P12	P13	V14	P15	P16	P17	V18	P19	P20	P21	V22	P23	P24	P25	P26	P/V27 ²	V28	V29 ³																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Time of visit	Weeks	-2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21-24	25	26	27																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Visit window	Days	±14		±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
ECG																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
ECG		x ⁴																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Eye examination																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Eye examination		x ⁵																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Physical examination																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Physical examination		x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Vital signs																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Systolic and diastolic blood pressure		x	x												x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Pulse, timing		x	x												x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Biochemistry		x	x												x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Haematology		x	x												x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Calcium		x	x												x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Pregnancy test																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Blood sample		x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Urine-sticks ⁶		x	x	x	x			x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
OTHER ASSESSMENTS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
PRO questionnaires:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
TREND		x													x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
SF-36		x													x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Barriers to titration		x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
TRIAL MATERIAL																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Dispensing visit		x						x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Durchführung einer post-hoc Analyse für den Endpunkt 9-Punkt-Plasmaglukose-Profil (Begründung: Vereinheitlichung mit statistischen Analysen anderer Phase III-Studien zu Insulin degludec/Liraglutid)</p> <p>Analyse von Nüchtern-Glucagon anstatt Nüchtern-Proinsulin (Fehlerhafte Angabe im Protokoll, da Nüchtern-Proinsulin in der Studie nicht erhoben wurde)</p> <p>Beide oben genannten Änderungen waren vor Datenbankschluss präspezifiziert.</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
7	Fallzahl																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde auf der Grundlage des primären Studienziels bestimmt, das die Wirksamkeit von Insulin degludec/Liraglutid bezüglich der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bestätigen soll.</p> <p>Um diesen Nachweis zu erbringen, sollte gezeigt werden, dass die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die mittlere Verände-</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p> rung des HbA_{1c}-Wertes der Behandlung (Insulin degludec/Liraglutid minus Insulin glargin) unter einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,30 % liegt.</p> <p>Die Berechnung der Fallzahl erfolgte unter Verwendung von SAS (Statistical Analysis Software, Version 9.1.3.) basierend auf der Annahme einer einseitigen Testgröße von 2,5 %, einem mittleren Behandlungsunterschied von 0 (D=0 %), einer Standardabweichung von SD=1,0 % und einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,30 % sowie der Erwartung, dass 15 % der randomisierten Patienten aus dem PP-Analyseset ausgeschlossen werden. Diese Größen basierten auf Erfahrungswerten, die sich aus den Phase 3a Programmen für Insulin degludec/Liraglutid und Insulin degludec ergeben haben.</p> <p>Daraus folgte eine Fallzahl von 277 randomisierten Patienten für jeden der beiden Behandlungsarme. Die Gesamtzahl von 554 Patienten gewährleistete eine Power von mindestens 90 % zur Bestätigung des Primärziels in dem PP-Analyseset.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung wurde zur Visite 2 mit Hilfe von IV/WRS vorgenommen (1:1). Patienten wurden den Armen Insulin degludec/Liraglutid (100 Einheiten/3.6 mg per mL) oder Insulin glargin (100 Einheiten/mL), beide in Kombination mit Metformin (NIMP), zugeteilt.</p> <p>Es wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste hinterlegt.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte keine Stratifizierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde zur Visite 2 mit Hilfe eines IV/WRS vorgenommen (1:1). Patienten wurden den Armen Insulin degludec/Liraglutid (100 Einheiten/3,6 mg per ml) oder Insulin glargin (100 Einheiten/ml), beide in Kombination mit Metformin (NIMP), zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ein IV/WRS wurde zur Durchführung des Screenings, der Randomisierung, für die Berichterstattung von Screening-Versagern und Abbrüchen, Zuweisung der Studienmedikation, Dokumentation der Studienmedikation und Studienbeendigung verwendet.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	<p>DUAL V war eine open-label Studie.</p> <p>Die Messung des HbA_{1c}-Wertes erfolgte in einem externen verblindeten Zentrallabor.</p> <p>Ein Teil der in dieser Nutzenbewertung betrachteten MESI (Medical event of special interest) wurde von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</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 nach dem ITT-Prinzip.</p> <p>Diese Patienten nehmen als „randomisiert“ an der Evaluation teil.</p> <p><i>Per Protocol (PP):</i></p> <p>Das PP-Set enthielt alle Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Verletzung von Einschluss-/und Ausschlusskriterien • Vorliegender HbA_{1c}-Wert bei Screening oder Randomisierung • Mindestens ein vorliegender HbA_{1c}-Wert nach 12 Wochen Behandlung • Mindestens 12 Wochen Behandlung <p>Diese Patienten nehmen als „behandelt“ an der Evaluation teil.</p> <p><i>Safety Analysis Set (SAS):</i></p> <p>Das SAS enthielt alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Diese Patienten nehmen als „behandelt“ an der Evaluation teil.</p> <p><i>Completer Analysis Set (CAS):</i></p> <p>Das CAS enthielt alle randomisierten Patienten, welche die Studie beendet haben. Diese Patienten nehmen als „randomisiert“ an der Evaluation teil.</p> <p>Bewertung des primären Endpunkts</p> <p>Der primäre Endpunkt, die Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26-wöchiger Behandlung, wurde mittels ANCOVA analysiert unter Einbeziehung von festen Faktoren wie Behandlung und Region und dem Ausgangs-HbA_{1c}-Wert als Kovariate.</p> <p>Die Nichtunterlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin wurde als bestätigt erachtet, wenn das 95 %-Konfidenzintervall für die mittlere Behandlungsdifferenz vollständig unter 0,30 % lag.</p>

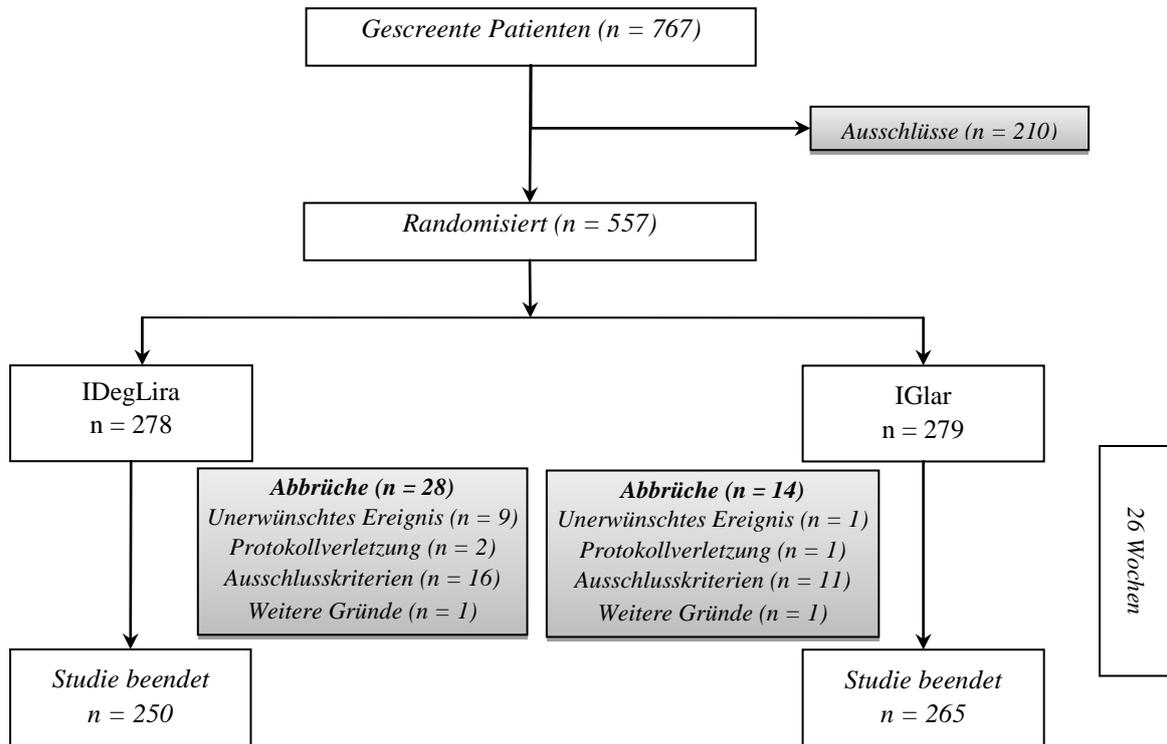
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bewertung der sekundären Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische sekundäre Endpunkte <p>Für den Fall, dass eine Nichtunterlegenheit des primären Endpunkts (Änderung des HbA_{1c}-Wertes) für Insulin degludec/Liraglutid bestätigt wurde, wurde der primäre Endpunkt auf Überlegenheit überprüft. Zusätzlich wurden zwei konfirmatorische sekundäre Endpunkte auf Überlegenheit getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Ausgangskörpergewichts nach 26 Wochen Behandlung und - die Anzahl der behandlungsabhängigen bestätigten Hypoglykämien während der 26-wöchigen Behandlung. <p>Die Basis für den Nachweis der Überlegenheit lieferte das FAS. Die family-wise Typ 1 Fehlerrate für alle drei auf Überlegenheit getesteten Endpunkte sollte durch die Holm-Bonferroni Methode kontrolliert werden. Die Überlegenheit der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und des Körpergewichts wurde als bestätigt angesehen, wenn gleichzeitig der zweiseitige p-Wert strikt unter dem angepassten Signifikanzlevel und die erwartete mittlere Behandlungsdifferenz (Insulin degludec/Liraglutid minus Insulin glargin) strikt unter null lagen.</p> <p>Die Überlegenheit in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien wurde als nachgewiesen erachtet, wenn gleichzeitig der zweiseitige p-Wert strikt unter dem angepassten Signifikanzlevel und die erwartete mittlere Behandlungsdifferenz (Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin) strikt unter eins lagen. Die Holm-Bonferroni Methode wurde wiederum zur Kontrolle des globalen Fehlers für alle drei Vergleiche auf einem Niveau von 2,5 % eingesetzt.</p> <p>Die Änderung des Ausgangskörpergewichts nach 26-Wochen Behandlung wurde mit dem ANCOVA Modell analysiert, dabei dienten Behandlung und Region als fixe Effekte und das Ausgangskörpergewicht als Kovariate. Dabei galt eine Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin als bestätigt, wenn die mittlere Behandlungsdifferenz unter null und der p-Wert unter dem angepassten Signifikanzlevel von Holm-Bonferroni lagen.</p> <p>Die Anzahl der behandlungsbezogenen bestätigten Hypoglykämien nach 26 Wochen Behandlung wurde mit einem negativen binominalen Regressionsmodell mit einer log-link Funktion ausgewertet. Das Modell enthielt die Behandlung und die Region als fixe Faktoren. Eine Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin galt als bestätigt, wenn die mittlere Behandlungsratio unter eins und der p-Wert unter dem angepassten Signifikanzlevel von Holm-Bonferroni lagen.</p> <p>Der Test auf Überlegenheit bezogen auf die Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen Behandlung wurde entsprechend dem für die Primäranalyse verwendeten Modell durchgeführt. Die Überlegenheit von Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin glargin wurde als erwiesen betrachtet, wenn die mittlere Behandlungsdifferenz unter eins und der p-Wert unter dem angepassten Signifikanzlevel von Holm-Bonferroni lagen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterstützende sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeitsendpunkte: Insulindosis, Nüchternplasmaglucose (NPG), Bauchumfang, Blutdruck, SMPG 9-Punkt Profile, Nüchternlaborwerte (humanes Insulin, Pro-Insulin, C-Peptid, Lipidprofil) nach 26 Wochen Behandlung wurden über ein Standard ANCOVA Modell analysiert, dabei dienten die Ausgangswerte als Kovariate. Zur Analyse der verschiedenen Responder-Endpunkte (Responder ja/nein, ohne Gewichtszunahme, ohne Hypoglykämien, ohne Gewichtszunahme und ohne Hypoglykämien) wurde ein logistisches Regressionsmodell zugrunde gelegt, mit Behandlung und Region als fixe Faktoren und dem Basis-HbA_{1c}-Wert als Kovariate. Sicherheitsendpunkte Unerwünschte Ereignisse Es erfolgte keine statistische Auswertung der unerwünschten Ereignisse. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) wurden deskriptiv zusammengefasst. Darüber hinaus wurden TEAEs basierend auf der SOC und dem PT in Ergebnistabellen dargestellt. Nicht-behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden einzeln aufgelistet. Hypoglykämien Hypoglykämien (jeweils behandlungsbedingt und nicht behandlungsbedingt) wurden bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, dem Prozentsatz der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, der Anzahl der Hypoglykämien und der Anzahl von Hypoglykämien auf 100 Patientenjahre dargestellt. Des Weiteren wurden bestätigte und bestätigte nächtliche Hypoglykämien separat nach Schweregrad aufgeführt. Klinische Evaluationen Klinische Befunde (Puls, EKG, physische Untersuchung, Augenuntersuchung und Laborparameter) wurden deskriptiv zusammengefasst, es erfolgte keine statische Auswertung. PRO-Fragebögen Die Scores von TRIM-D und SF-36 wurden deskriptiv zusammengefasst. Zusätzlich wurden die Änderungen der Basisscores von TRIM-D und SF-36 in absoluten Punkten nach dem Standard ANCOVA Modell analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Als Sensitivitätsanalysen wurden die Auswertungen des primären Zielkriteriums mit dem PP- und dem CAS-Analysenset wiederholt. Eine wiederholte RMA (repeated measurement analysis) des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 26 wurde mit dem FAS-Analysenset durchgeführt, um die Sensitivität des LOCF (last observation carried forward) zu evaluieren. Alle nach dem Ausgangswert und für geplante Messzeiten erhobenen HbA_{1c}-Werte wurden über ein linear gemischtes Normalmodell unter Verwendung einer unstrukturierten Residuen-Kovarianzmatrix für die HbA_{1c}-Werte innerhalb eines Patienten analysiert. Dieses Modell enthielt Behandlung, Visite und Region als feste Faktoren und den Basis-HbA_{1c}-Wert als Kovariate.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Außerdem umfasste das Modell Interaktionsterme zwischen Behandlung und Visite, zwischen Region und Visite und zwischen HbA_{1c}-Wert und Visite.</p> <p>Zusätzlich wurde der Behandlungsunterschied nach 26 Wochen mit den Ergebnissen der ANCOVA-Methode verglichen. Dabei wurde LOCF für die Anrechnung von fehlenden Daten verwendet.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>s. <i>Flowchart</i></p> <p>a) Randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 278) • Insulin glargin (n = 279) <p>b) Intervention erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin degludec/Liraglutid (n = 278) • Insulin glargin (n = 279) <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (FAS-Population): Insulin degludec/Liraglutid (n = 278) Insulin glargin (n = 279)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>s. <i>Flowchart</i></p> <p>42 Patienten gesamt</p> <p>Insulin degludec/Liraglutid :</p> <p>28 Abbrüche</p> <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschtes Ereignis (n = 9) Protokollverletzung (n = 2) Ausschlusskriterien (n = 16) Weitere Gründe (n = 1) <p>Insulin glargin:</p> <p>14 Abbrüche</p> <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschtes Ereignis (n = 1) Protokollverletzung (n = 1) Ausschlusskriterien (n = 11) Weitere Gründe (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde vom 20. September 2013 bis zum 04. November 2014 durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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



IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IGLar: Insulin glargin

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 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN9068-3697 (DUAL I)

Studie: Studie NN9068-3697 (DUAL I)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN9068-3697 - DUAL I. 2013.	A
Clinicaltrials.gov. Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (DUAL™ I). 2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01336023 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	B
ICTRP WHO. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension - DUAL I 2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021560-15-GB . Aufgerufen am: 19.02.2015.	C
EU Clinical Trials Register (EUCTR). A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension. 2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021560-15 . Aufgerufen am: 20.02.2015.	D
PharmNet.Bund. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension. 2015. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 26.02.2015.	E
Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. <i>The Lancet Diabetes & endocrinology</i> . 2014;2(11):885-93. Epub 2014/09/06	F
Novo Nordisk. Post-hoc Auswertungen zum Xultophy®-Nutzendossier (Unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämien, Subgruppenanalysen). 2015.	G
Novo Nordisk. Post-hoc Auswertungen zum Xultophy®-Nutzendossier (HbA _{1c} -Responder ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme). 2015.	H

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

DUAL I war eine randomisierte Studie.

A, B, C, D, E, F, G, H

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, unter Verwendung einer computergenerierten Randomisierungsliste, erstellt.

A, B, C, D, E, F, G, H

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IVRS oder IWRS.

A, B, C, D, E, F, G, H

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:

DUAL I war eine unverblindete Studie. Ein Teil der in dieser Nutzenbewertung betrachteten MESI (Medical event of special interest) wurde von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (siehe entsprechende Bewertungsbögen in diesem Anhang).

A, B, C, D, E, F, G, H

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I war eine unverblindete Studie.

A, B, C, D, E, F, G, H

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IVRS/IWRS durchgeführt. DUAL I war eine unverblindete Studie.

Ein Double-Dummy-Design hätte für jeden Patienten eine unakzeptable Anzahl an zusätzlichen Injektionen bedeutet und hätte zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

Die fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [22].

Durch die Auswahl objektiv beurteilbarer Endpunkte für das Dossier hatte das offene Studiendesign keinerlei verzerrende Wirkung.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I war eine unverblindete Studie. Alle Todesfälle wurden durch ein verblindetes unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt "9.5.1.5 Safety assessments").

A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben.

A, B, C, D, E, F, G, H

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, jedoch hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Alle Todesfälle wurden zudem durch ein verblindetes unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt "9.5.1.5 Safety assessments"). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“), UE von besonderem Interesse (Pankreatitis)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zwar war der Studienarzt in der DUAL I-Studie unverblindet, jedoch wurden die diesen Endpunkten zugrunde gelegten Ereignisse durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt “9.5.1.5 Safety assessments”).

A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet.

A, B, C, D, E, F, G, H

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse: Neoplasien (adjudiziert), Thyroidektomie (adjudiziert), Struma (nicht adjudiziert))

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zwar war der Studienarzt in der DUAL I-Studie unverblindet, jedoch wurden die diesen Endpunkten zugrunde gelegten Ereignisse (Neoplasien/Thyroidektomie) durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt "9.5.1.5 Safety assessments").

Struma wurden laut Studienprotokoll nicht adjudiziert, jedoch aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit der Schilddrüsen-Erkrankungen aufgenommen. Struma-Fälle wurden als Nebenbefund durch externe Endokrinologen unabhängig von der Studienmedikation beurteilt. Daher wird auch diese Erhebung als verblindet betrachtet.

A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben.

A, B, C, D, E, F, G, H

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse (Neoplasien/Thyreoidektomie) wurden durch ein verblindetes unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet. Struma-Fälle wurden als Nebenbefund durch externe Endokrinologen unabhängig von der Studienmedikation beurteilt und ebenfalls als verblindet erhoben betrachtet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Struma wurden nicht durch das verblindete Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet. Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I war eine unverblindete Studie. Die Messung des HbA_{1c}-Wertes erfolgte in einem externen verblindeten Zentrallabor.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF).

A, B, C, D, E, F, G, H

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, zudem unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborparameter). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I war eine unverblindete Studie.

A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF).

A, B, C, D, E, F, G, H

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, jedoch hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts (objektive Messung des Körpergewichts). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt; Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich; Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber; Schwere Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I war eine unverblindete Studie.

A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, was einen konservativen Ansatz darstellt.

A, B, C, D, E, F, G, H

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zusätzlich wurden hypoglykämische Ereignisse unter Berücksichtigung des individuellen HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn ausgewertet.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes bzw. die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt; Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich; Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I war eine unverblindete Studie.
A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, was einen konservativen Ansatz darstellt.
A, B, C, D, E, F, G, H

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die für das vorliegende Dossier durchgeführten post-hoc Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien orientieren sich an der Nutzenbewertung von lang wirksamen Insulinanaloga sowie neueren Dossierbewertungen in der Indikation Diabetes durch den G-BA und das IQWiG.

Die sogenannten „nicht schweren bestätigten Hypoglykämien“ wurden in diesen post-hoc Analysen wie folgt definiert: Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l und Vorhandensein von hypoglykämischen Symptomen.

Somit stellt die Operationalisierung von Hypoglykämien in dieser Nutzenbewertung (vergleichsweise niedriger Plasmaglukoseschwellenwert (3,1 mmol/l) in Verbindung mit hypoglykämischen Symptomen) eine äußerst konservative Annahme dar, die kaum Spielraum für eine subjektive Interpretation lässt und valide Aussagen über hypoglykämische Ereignisse ermöglicht.

Zusätzlich wurden hypoglykämische Ereignisse unter Berücksichtigung des individuellen HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn ausgewertet.

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt.

Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I war eine unverblindete Studie.A, B, C, D, E, F, G, H

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

Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, was einen konservativen Ansatz darstellt.A, B, C, D, E, F, G, H

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.A, B, C, D, E, F, G, H

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.A, B, C, D, E, F, G, H

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

Begründung für die Einstufung:

Aus dem niedrigen Verzerrungspotenzial der einzelnen Komponenten des betrachteten Endpunktes ergibt sich für die gemeinsame bzw. kombinierte Betrachtung ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt); Unerwünschte Ereignisse (gesamt); Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I war eine unverblindete Studie.
A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet.
A, B, C, D, E, F, G, H

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F, G, H

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Störungen der Nierenfunktion); Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Dehydrierung); Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I war eine unverblindete Studie..Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Parameter (Kreatinin- oder Hämatokrit-Wert) bzw. Veränderungen des Augenhintergrunds objektiv erhoben wurden.

A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet.

A, B, C, D, E, F, G, H

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Parameter (Kreatinin- oder Hämatokrit-Wert) bzw. Veränderungen des Augenhintergrunds objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)

Studie: Studie NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)**Tabelle:** Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN9068-3697 Extension - DUAL I. 2013	A
Clinicaltrials.gov. Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (DUAL™ I). 2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01336023 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	B
ICTRP WHO. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension - DUAL I 2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021560-15-GB . Aufgerufen am: 19.02.2015.	C
EU Clinical Trials Register (EUCTR). A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension. 2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021560-15 . Aufgerufen am: 20.02.2015.	D
PharmNet.Bund. A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension. 2015. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 26.02.2015.	E
Novo Nordisk. Post-hoc Auswertungen zum Xultophy® - Nutzendossier (Unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämien, Subgruppenanalysen). 2015.	F
Novo Nordisk. Post-hoc Auswertungen zum Xultophy® - Nutzendossier (HbA _{1c} -Responder ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme). 2015.	G

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

DUAL I (inkl. Extension) war eine randomisierte Studie. Die Patienten setzten ihre zu Beginn der Hauptphase randomisierte Studienmedikation für weitere 26 Wochen fort.

A, B, C, D, E, F, G

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, unter Verwendung einer computergenerierten Randomisierungsliste, erstellt.

A, B, C, D, E, F

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IVRS oder IWRS.

A, B, C, D, E, F, G

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:

DUAL I (inkl. Extension) war eine unverblindete Studie. Ein Teil der in dieser Nutzenbewertung betrachteten MESI (Medical event of special interest) wurde von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (siehe entsprechende Bewertungsbögen in diesem Anhang).
A, B, C, D, E, F, G

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I (inkl. Extension) war eine unverblindete Studie.
A, B, C, D, E, F, G

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IVRS/IWRS durchgeführt. DUAL I (inkl. Extension) war eine unverblindete Studie.

Ein Double-Dummy-Design hätte für jeden Patienten eine unakzeptable Anzahl an zusätzlichen Injektionen bedeutet und hätte zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

Durch die Auswahl objektiv beurteilbarer Endpunkte für das Dossier hatte das offene Studiendesign keinerlei verzerrende Wirkung.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I (inkl. Extension) war eine unverblindete Studie. Alle Todesfälle wurden durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt "9.5.1.5 Safety assessments").

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben.

A, B, C, D, E, F, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, jedoch hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Alle Todesfälle wurden zudem durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt "9.5.1.5 Safety assessments"). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“), UE von besonderem Interesse (Pankreatitis)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zwar war der Studienarzt in der DUAL I (inkl. Extension)-Studie unverblindet, jedoch wurden die diesen Endpunkten zugrunde gelegten Ereignisse durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt “9.5.1.5 Safety assessments”).

A, B, C, D, E, F, G

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

Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet.

A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse: Neoplasien (adjudiziert), Thyroidektomie (adjudiziert), Struma (nicht adjudiziert))

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zwar war der Studienarzt in der DUAL I (inkl. Extension)-Studie unverblindet, jedoch wurden die diesen Endpunkten zugrunde gelegten Ereignisse (Neoplasien/Thyroidektomie) durch ein verblindetes unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt "9.5.1.5 Safety assessments").

Struma wurden laut Studienprotokoll nicht adjudiziert, jedoch aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit der Schilddrüsen-Erkrankungen aufgenommen. Struma-Fälle wurden als Nebenbefund durch externe Endokrinologen unabhängig von der Studienmedikation beurteilt. Daher wird auch diese Erhebung als verblindet betrachtet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben.

A, B, C, D, E, F, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse (Neoplasien/Thyreoidektomie) wurden durch ein verblindetes unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet. Struma-Fälle wurden als Nebenbefund durch externe Endokrinologen unabhängig von der Studienmedikation beurteilt und ebenfalls als verblindet erhoben betrachtet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Struma wurden nicht durch das verblindete Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet. Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I (inkl. Extension) war eine unverblindete Studie. Die Messung des HbA_{1c}-Wertes erfolgte in einem externen verblindeten Zentrallabor.

A, B, C, D, E, F, G

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF).

A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, zudem unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborparameter). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I (inkl. Extension) war eine unverblindete Studie.
A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF).
A, B, C, D, E, F, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, jedoch hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts (objektive Messung des Körpergewichts). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft..

Endpunkt: Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt; Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich; Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber; Schwere Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I (inkl. Extension) war eine unverblindete Studie.
A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, was einen konservativen Ansatz darstellt.
A, B, C, D, E, F, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Zusätzlich wurden hypoglykämische Ereignisse unter Berücksichtigung des individuellen HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn ausgewertet.
A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes bzw. die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt; Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich; Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I (inkl. Extension) war eine unverblindete Studie.
A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, was einen konservativen Ansatz darstellt.
A, B, C, D, E, F, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die für das vorliegende Dossier durchgeführten post-hoc Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien orientieren sich an der Nutzenbewertung von lang wirksamen Insulinanaloga sowie neueren Dossierbewertungen in der Indikation Diabetes durch den G-BA und das IQWiG.
Die sogenannten „nicht schweren bestätigten Hypoglykämien“ wurden in diesen post-hoc Analysen wie folgt definiert: Plasmagluosewert < 3,1 mmol/l und Vorhandensein von hypoglykämischen Symptomen.
Somit stellt die Operationalisierung von Hypoglykämien in dieser Nutzenbewertung (vergleichsweise niedriger Plasmagluoseschwellenwert (3,1 mmol/l) in Verbindung mit hypoglykämischen Symptomen) eine äußerst konservative Annahme dar, die kaum Spielraum für eine subjektive Interpretation lässt und valide Aussagen über hypoglykämische Ereignisse ermöglicht.
Zusätzlich wurden hypoglykämische Ereignisse unter Berücksichtigung des individuellen HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn ausgewertet.
Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt.

Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglukosewert $< 3,1$ mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I (inkl. Extension) war eine unverblindete Studie.
A, B, C, D, E, F, G

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

Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, was einen konservativen Ansatz darstellt.
A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E, F, G

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

Begründung für die Einstufung:

Aus dem niedrigen Verzerrungspotenzial der einzelnen Komponenten des betrachteten Endpunktes ergibt sich für die gemeinsame bzw. kombinierte Betrachtung ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt); Unerwünschte Ereignisse (gesamt); Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I (inkl. Extension) war eine unverblindete Studie.
A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet.
A, B, C, D, E, F, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Störungen der Nierenfunktion); Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Dehydrierung); Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL I (inkl. Extension) war eine unverblindete Studie. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Parameter (Kreatinin- oder Hämatokrit-Wert) bzw. Veränderungen des Augenhintergrunds objektiv erhoben wurden
A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet.
A, B, C, D, E, F, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Parameter (Kreatinin- oder Hämatokritwert) bzw. Veränderungen des Augenhintergrunds objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN9068-3912 (DUAL II)

Studie: NN9068-3912 (DUAL II)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN9068-3912 - DUAL II. 2013.	A
Clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes (DUAL™ II). 2015. Adresse: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01392573 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	B
ICTRP WHO. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Degludec in Subjects With Type 2 Diabetes DUAL™ II 2015. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392573 . Aufgerufen am: 19.02.2015	C
EU Clinical Trials Register (EUCTR). A 26-weeks randomised, parallel two-arm, double-blind, multi-centre, multinational, treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide with insulin degludec in subjects with type 2 diabetes. 2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002336-72 . Aufgerufen am: 20.02.2015.	D
Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bottcher SG, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). Diabetes care. 2014;37(11):2926-33. Epub 2014/08/13.	E
Novo Nordisk. Post-hoc Auswertungen zum Xultophy®-Nutzendossier (Unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämien, Subgruppenanalysen). 2015.	F
Novo Nordisk. Post-hoc Auswertungen zum Xultophy®-Nutzendossier (HbA _{1c} -Responder ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme). 2015.	G

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

Angaben zum Kriterium:

DUAL II war eine randomisierte Studie.A, B, C, D, E, F, G

1.

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

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, unter Verwendung einer computergenerierten Randomisierungsliste, erstellt.A, B, C, D, E, F, G

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

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

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IVRS oder IWRS.A, B, C, D, E, F, G

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:

DUAL II war eine doppelblinde Studie. Ein Teil der in dieser Nutzenbewertung betrachteten MESI (Medical event of special interest) wurde von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (siehe entsprechende Bewertungsbögen in diesem Anhang).

A, B, C, D, E, F, G

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL II war eine doppelblinde Studie.

A, B, C, D, E, F, G

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IVRS/IWRS durchgeführt. DUAL II war eine doppelblinde Studie.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL II war eine doppelblinde Studie. Alle Todesfälle wurden durch ein verblindetes unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt "9.5.1.5 Safety assessments").

A, B, C, D, E, F, G

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben.

A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Alle Todesfälle wurden zudem durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt "9.5.1.5 Safety assessments"). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“), UE von besonderem Interesse (Pankreatitis)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL II war eine doppelblinde Studie. Die diesen Endpunkten zugrunde gelegten Ereignisse wurden durch ein verblindetes unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Verfahren siehe Studienbericht Abschnitt “9.5.1.4 Safety assessments”).

A, B, C, D, E, F, G

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet.

A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelte sich um eine doppelblinde Studie. Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse: Neoplasien (adjudiziert), Thyroidektomie (adjudiziert), Struma (nicht adjudiziert))

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL II war eine doppelblinde Studie. Die diesen Endpunkten zugrunde gelegten Ereignisse (Neoplasien/Thyroidektomie) wurden durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Verfahren siehe Studienbericht Abschnitt "9.5.1.4 Safety assessments").

Struma wurden laut Studienprotokoll nicht adjudiziert, jedoch aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit der Schilddrüsen-Erkrankungen aufgenommen.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben.

A, B, C, D, E, F, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelte sich um eine doppelblinde Studie. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse (Neoplasien/ Thyroidektomie) wurden durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Struma wurden nicht durch das verblindete Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL II war eine doppelblinde Studie. Die Messung des HbA_{1c}-Wertes erfolgte in einem externen verblindeten Zentrallabor.

A, B, C, D, E, F, G

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF).

A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, zudem unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborparameter). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL II war eine doppelblinde Studie.A, B, C, D, E, F, G

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF).A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.A, B, C, D, E, F, G

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, zudem unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (objektive Messung des Körpergewichts). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt; Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich; Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber; Schwere Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL II war eine doppelblinde Studie.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, was einen konservativen Ansatz darstellt.

A, B, C, D, E, F, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zusätzlich wurden hypoglykämische Ereignisse unter Berücksichtigung des individuellen HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn ausgewertet.

A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt; Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich; Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL II war eine doppelblinde Studie.
A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, was einen konservativen Ansatz darstellt.
A, B, C, D, E, F, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die für das vorliegende Dossier durchgeführten post-hoc Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien orientieren sich an der Nutzenbewertung von lang wirksamen Insulinanaloga sowie neueren Dossierbewertungen in der Indikation Diabetes durch den G-BA und das IQWiG.
Die sogenannten „nicht schweren bestätigten Hypoglykämien“ wurden in diesen post-hoc Analysen wie folgt definiert: Plasmaglucosewert < 3,1 mmol/l und Vorhandensein von hypoglykämischen Symptomen.
Somit stellt die Operationalisierung von Hypoglykämien in dieser Nutzenbewertung (vergleichsweise niedriger Plasmaglucosewellenwert (3,1 mmol/l) in Verbindung mit hypoglykämischen Symptomen) eine äußerst konservative Annahme dar, die kaum Spielraum für eine subjektive Interpretation lässt und valide Aussagen über hypoglykämische Ereignisse ermöglicht.
Zusätzlich wurden hypoglykämische Ereignisse unter Berücksichtigung des individuellen HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn ausgewertet.
Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden verblindet erhoben. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt.

Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglukosewert $< 3,1$ mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL II war eine doppelblinde Studie.A, B, C, D, E, F, G

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

Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, was einen konservativen Ansatz darstellt.A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.A, B, C, D, E, F, G

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.A, B, C, D, E, F, G

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

Begründung für die Einstufung:

Aus dem niedrigen Verzerrungspotenzial der einzelnen Komponenten des betrachteten Endpunktes ergibt sich für die gemeinsame bzw. kombinierte Betrachtung ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt); Unerwünschte Ereignisse (gesamt); Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL II war eine doppelblinde Studie.
A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet.
A, B, C, D, E, F, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Störungen der Nierenfunktion); Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Dehydrierung); Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL II war eine doppelblinde Studie.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet.

A, B, C, D, E, F, G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN9068-3952 (DUAL V)

Studie: Studie NN9068-3952 (DUAL V)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN9068-3952 - DUAL V. 2015	A
Clinicaltrials.gov. A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (DUAL™ V). 2015. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01952145 . Aufgerufen am: 18.02.2015.	B
ICTRP WHO. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus. DUAL™ V – basal insulin switch. 2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004413-14 . Aufgerufen am: 19.02.2015	C
EU Clinical Trials Register (EUCTR). A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus. 2015. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004413-14 . Aufgerufen am: 20.02.2015	D
Novo Nordisk. Post-hoc Auswertungen zum Xultophy®-Nutzendossier (Unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämien, Subgruppenanalysen). 2015.	E
Novo Nordisk. Post-hoc Auswertungen zum Xultophy®-Nutzendossier (HbA _{1c} -Responder ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme). 2015.	F

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

Angaben zum Kriterium:

DUAL V war eine randomisierte Studie.A, B, C, D, E, F

1.

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

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, unter Verwendung einer computergenerierten Randomisierungsliste, erstellt.A, B, C, D, E, F

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

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

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IVRS oder IWRS.A, B, C, D, E, F

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:

DUAL V war eine unverblindete Studie. Ein Teil der in dieser Nutzenbewertung betrachteten MESI (Medical event of special interest) wurde von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (siehe entsprechende Bewertungsbögen in diesem Anhang).

A, B, C, D, E, F

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL V war eine unverblindete Studie.

A, B, C, D, E, F

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IVRS/IWRS durchgeführt. DUAL V war eine unverblindete Studie.

Ein Double-Dummy-Design hätte für jeden Patienten eine unakzeptable Anzahl an zusätzlichen Injektionen bedeutet und hätte zu vermehrten Studienabbrüchen und Protokollverletzungen führen können.

Die fehlende Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Medikationen ist nicht mit einer herabgesetzten Studienqualität zu bewerten [22].

Durch die Auswahl objektiv beurteilbarer Endpunkte für das Dossier hatte das offene Studiendesign keinerlei verzerrende Wirkung.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL V war eine unverblindete Studie. Alle Todesfälle wurden durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt "9.5.1.5 Safety assessments").

A, B, C, D, E, F

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben.

A, B, C, D, E, F

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, jedoch hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Alle Todesfälle wurden zudem durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt "9.5.1.5 Safety assessments"). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“); UE von besonderem Interesse (Pankreatitis)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zwar war der Studienarzt in der DUAL V-Studie unverblindet, jedoch wurden die diesen Endpunkten zugrunde gelegten Ereignisse durch ein verblindetes unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt “9.5.1.5 Safety assessments”).

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet.

A, B, C, D, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse: Neoplasien (adjudiziert), Thyroidektomie (adjudiziert), Struma (nicht adjudiziert))

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zwar war der Studienarzt in der DUAL V-Studie unverblindet, jedoch wurden die diesen Endpunkten zugrunde gelegten Ereignisse (Neoplasien/Thyroidektomie) durch ein verblindetes, unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet (Details zum Endpunkt-Bewertungskomitee siehe Studienbericht Abschnitt "9.5.1.5 Safety assessments").

Struma wurden laut Studienprotokoll nicht adjudiziert, jedoch aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit der Schilddrüsen-Erkrankungen aufgenommen. Struma-Fälle wurden als Nebenbefund durch externe Endokrinologen unabhängig von der Studienmedikation beurteilt. Daher wird auch diese Erhebung als verblindet betrachtet.

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben.

A, B, C, D, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse (Neoplasien/Thyreoidektomie) wurden durch ein verblindetes unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet. Struma-Fälle wurden als Nebenbefund durch externe Endokrinologen unabhängig von der Studienmedikation beurteilt und ebenfalls als verblindet erhoben betrachtet. MESI stellen einen objektiven Parameter dar und lassen damit keinen Raum für subjektive Interpretationen. Struma wurden nicht durch das verblindete Endpunkt-Bewertungskomitee bewertet. Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL V war eine unverblindete Studie. Die Messung des HbA_{1c}-Wertes erfolgte in einem externen verblindeten Zentrallabor.

A, B, C, D, E, F

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF).

A, B, C, D, E, F

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, zudem unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborparameter). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL V war eine unverblindete Studie.
A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF).
A, B, C, D, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E, F

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, jedoch hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts (objektive Messung des Körpergewichts). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt; Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich; Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber; Schwere Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL V war eine unverblindete Studie.

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, was einen konservativen Ansatz darstellt.

A, B, C, D, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zusätzlich wurden hypoglykämische Ereignisse unter Berücksichtigung des individuellen HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn ausgewertet.

A, B, C, D, E, F

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes bzw. die bei einem entsprechenden Ereignis notwendige Fremdhilfe hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der bestätigten Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt; Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich; Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL V war eine unverblindete Studie.
A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, was einen konservativen Ansatz darstellt.
A, B, C, D, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die für das vorliegende Dossier durchgeführten post-hoc Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien orientieren sich an der Nutzenbewertung von lang wirksamen Insulinanaloga sowie neueren Dossierbewertungen in der Indikation Diabetes durch den G-BA und das IQWiG.
Die sogenannten „nicht schweren bestätigten Hypoglykämien“ wurden in diesen post-hoc Analysen wie folgt definiert: Plasmaglucosekonzentration < 3,1 mmol/l und Vorhandensein von hypoglykämischen Symptomen.
Somit stellt die Operationalisierung von Hypoglykämien in dieser Nutzenbewertung (vergleichsweise niedriger Plasmaglucosekonzentration (3,1 mmol/l) in Verbindung mit hypoglykämischen Symptomen) eine äußerst konservative Annahme dar, die kaum Spielraum für eine subjektive Interpretation lässt und valide Aussagen über hypoglykämische Ereignisse ermöglicht.
Zusätzlich wurden hypoglykämische Ereignisse unter Berücksichtigung des individuellen HbA_{1c}-Wertes zu Studienbeginn ausgewertet.
Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E, F

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die diesem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden unverblindet erhoben. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf die Bewertung dieses Endpunkts. Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen der nicht schweren bestätigten Hypoglykämien wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt.

Es handelt sich um eine nachträgliche Auswertung der Patientenrohdaten, um nur solche Hypoglykämien zugrunde zu legen, für die ein Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l gemessen wurde und gleichzeitig hypoglykämische Symptome vorhanden waren. Durch die Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Plasmaglukosemessung ergibt sich eine hohe Messsicherheit.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft

Endpunkt: HbA_{1c}-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL V war eine unverblindete Studie.A, B, C, D, E, F

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

Die post-hoc durchgeführten statistischen Analysen wurden auf Basis des „Full Analysis Sets“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, was einen konservativen Ansatz darstellt.A, B, C, D, E, F

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.A, B, C, D, E, F

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.A, B, C, D, E, F

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

Begründung für die Einstufung:

Aus dem niedrigen Verzerrungspotenzial der einzelnen Komponenten des betrachteten Endpunktes ergibt sich für die gemeinsame bzw. kombinierte Betrachtung ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamt); Unerwünschte Ereignisse (gesamt); Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL V war eine unverblindete Studie.
A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet.
A, B, C, D, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Störungen der Nierenfunktion); Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Dehydrierung); Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

DUAL V war eine unverblindete Studie. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Parameter (Kreatinin- oder Hämatokrit-Wert) bzw. Veränderungen des Augenhintergrunds objektiv erhoben wurden
A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Das SAS beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum oder Komparator) erhalten haben. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossievorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet.
A, B, C, D, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wird als verblindet erhoben betrachtet, da die dem Endpunkt zugrunde liegenden Parameter (Kreatinin- oder Hämatokrit-Wert) bzw. Veränderungen des Augenhintergrunds objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Safety Analysis Set“ (SAS) durchgeführt. Post-hoc Auswertungen für die laut Dossiervorlage geforderten Effektmaße wurden auf Basis des FAS berechnet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A, B, C, D, E, F

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

DUAL V war eine unverblindete Studie.
A, B, C, D, E, F

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF).
A, B, C, D, E, F

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E, F

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Aufgrund des Fehlens der Verblindung der Patienten konnte die Möglichkeit einer Verzerrung durch Kenntnis der Behandlungsgruppe nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis des „Full Analysis Set“ (FAS) durchgeführt. Für Patienten mit fehlenden Werten zu Studienende wurden die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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: endpunkübergreifend; 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:
